

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/055693 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C12N 15/11

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00152

(22) Internationales Anmeldedatum:
9. Januar 2002 (09.01.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE
101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE
101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE
101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30,
95447 Bayreuth (DE). ROST, Sylvia [DE/DE]; Univer-
sitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). HADWIGER,
Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth
(DE).

(74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang; Nägelsbachstrasse 49a,
91052 Erlangen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US*): RIBOPHARMA AG [DE/DE]; Universitätsstrasse
30, 95447 Bayreuth (DE).

(72) Erfinder; und

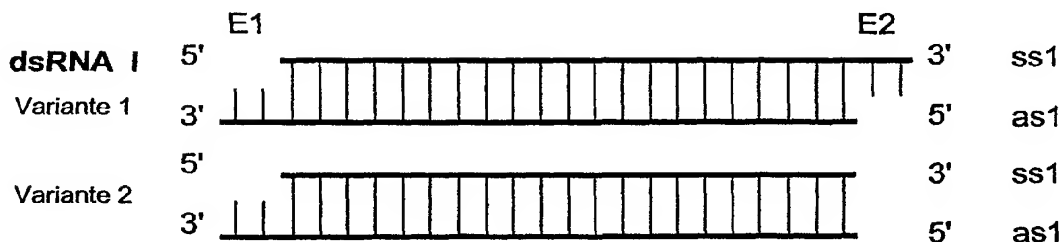
(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): KREUTZER, Roland
[DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten überhang aufweist.



WO 02/055693 A2



Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

Aus der WO 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar
10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere
15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und
20 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der
25 Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergrößerung der
30 Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht.

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, welcher
35 komplementär zu einem bei der Transkription als Matrize dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkribierten Be-

reiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeinen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (as1) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkript oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung weist die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs as1 und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw. Sinnstrang ss1 auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antisinnstrang; as1). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei

ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in
5 diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I
10 und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nukleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Überhänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.
15

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Sequenzprotokoll wiedergegebenen
20 Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Sequenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammengehörenden Antisinn (as)- und Sinnsequenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.
30

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird
35 die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein
5 tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10

Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt
15 der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-
20 Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24
25 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteil-
30 hafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon um-
35 geben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil, dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist. Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle sein.

Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteilhafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

Fig. 1a, b schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und

Fig. 2 schematisch ein Zielgen,

Fig. 3 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment),

Fig. 4 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment),

Fig. 5 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment),

Fig. 6 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes Experiment),

- Fig. 7 relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment),
- 5 Fig. 8 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 10 Fig. 9 fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa-S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und verschiedenen dsRNAs,
- 15 Fig. 10 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 11 gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum,
- 20 Fig. 12 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 13 gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum,
- 25 Fig. 14 gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum,
- 30 Fig. 15 gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum,
- Fig. 16 gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum,
- 35

- Fig. 17 gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach Inkubation in humanem Serum und
- Fig. 18 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an
5 Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 19 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- 10 Fig. 20 GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse,
- Fig. 21 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im
15 Plasma,
- Fig. 22 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der Niere,
- 20 Fig. 23 Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Herz,
- Fgi. 24 Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-
25 87 MG Glioblastom-Zellen,
- Fig. 25a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden,
- 30 Fig. 25b Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,
- Fig. 26a Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in
35 der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden,

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind,

5

Fig. 27 vergleichende Darstellung einer durchlicht- und fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tabelle 4).

10

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1) liegen.

20

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen zweiten Bereich B2 auf.

25

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang as1 oder as2 als auch am Gegenstrang (ss1 bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.

35

Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

I. Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten:

Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteine (YFP), einer Variante des GFP (Grün-fluoreszierendes Protein) der Alge *Aequoria victoria* abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFP-kodierenden Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

10

Versuchsprotokoll:

Mittels eines RNA-Synthesizer (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

20

25

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die murine Fibroblasten-Zelllinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mit-transfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

30

35

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

Vorbereitung der Zellkulturen:

5 Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO₂-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der
10 Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von $0,3 \times 10^5$ Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petrischalen wurden mit 0,2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens
15 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 µm) verwendet.

20

Mikroinjektion:

Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikromanipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden
25 Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 µm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0,8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit
30 Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH₂PO₄, pH 7,0 verwendet, der 0,01 µg/µl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-
35 Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1 μ M dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere
5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet:
gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um
10 Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde;
nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

Ergebnisse:

15 Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1 μ M konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFP-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur
20 dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden er-
25 möglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

Ansatz	Name	Sequenzprotokoll-Nr.	0.1 μ M
1	S1A/ S1B	SQ148 SQ149	+
2	S1A/ S4B	SQ148 (überstehende Enden) SQ159	+++
3		ohne RNA	-

Tabelle 1: Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

10 Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transien-
ter Transfektion eines YFP-codierenden Plasmids auf der
Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestal-
tung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs
modulieren.

15

Ausführungsbeispiel:

Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhi-
bition der Genexpression wurden transient transfizierte
20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC
(European collection of animal cell culture) Nr. 93061524)
und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche
Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161)
verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP
25 verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment
in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 ent-
hält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins
(YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden herge-

stellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/ Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

30 Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter

Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham's F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 $\mu\text{g/ml}$, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsinisiert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von $1,0 \times 10^4$ Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 μl Wachstumsmedium ausgesät.

Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine PlusTM Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 μg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 μl . Es wurden jeweils 3-fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 μg Plasmid-DNA 1 μl PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 μl) und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Während der Inkubation wurde pro 0,1 μg Plasmid-DNA 0,5 μl Lipofectamine in insgesamt 10 μl serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 200 μl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 μl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 μl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 µl Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 µl Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluoreszenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging Sytem GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 µl Methylcarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 und danach nochmals für 10 Minuten in Methylcarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca²⁺, Mg²⁺, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zellen unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert.

In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte ergeben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Mausfibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

- 5 Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter
Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und
spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann be-
sonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3'-Enden der 22
und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzel-
10 strängige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-
rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentrati-
on von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-
Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhi-
bitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren
15 die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare)
mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-
Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechen-
den Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10
nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden
20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-
Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der in-
hibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist
konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).
- 25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFP-
Genexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden
3'-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um
eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu er-
reichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3'-Ende auf dem
30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFP-
Expression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden
dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3'-Enden) und
S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3'-Ende des Antisinn-
Stranges) bei ~70%. Befindet sich dagegen der 2nt-Überhang

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz *in vivo* zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhte-wirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde *ex vivo* in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 µl Serum mit 15 µl 100µM dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben
10 bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 µl ddH₂O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den Ansätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen:
15 Pro Ansatz wurden 500 µl Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti[®]-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis
20 erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 µl) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris,
25 pH 7,5, 25 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂) und 10 U DNase I (D7291, Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peqlab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde ei-
30 ne Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 µl 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei -80°C gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei $12.000\times g$ für 30 min und 4°C pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min, $12.000\times g$, 4°C). Das luftgetrocknete Pellet wurde in 30 μl RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethyldiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei -20°C gelagert.

10 Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1, Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro L Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und 500 μl 10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei 100°C erhitzt, auf Eis abgekühlt und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15 μl auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia fotografiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

5 **Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum**

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. zum Zeitpunkt 0
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 12 Stunden
8. 2 μ l 100 μ M S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- 15 S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum

1. 2 μ l 100 μ M S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
2. für 30 Minuten
3. für 2 Stunden
- 20 4. für 4 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 8 Stunden
7. für 12 Stunden
8. für 24 Stunden
- 25 S1A) Sinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1A)
- S1B) Antisinnstrang S1 (10 μ l 20 μ M S1B)

Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 30 Minuten
- 30 3. für 4 Stunden
4. für 12 Stunden

Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum

1. Sinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10 μ l 20 μ M S7B)
3. für 30 Minuten
4. für 1 Stunde
5. für 2 Stunden
- 5 6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 12 Stunden
9. für 24 Stunden
10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

10 **Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum**

1. Sinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3A)
2. Antisinnstrang K3 (10 μ l 20 μ M K3B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 15 5. für 30 Minuten
6. für 1 Stunde
7. für 2 Stunden
8. für 4 Stunden
9. für 12 Stunden

20 **Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum**

1. für 30 Minuten
2. für 1 Stunde
3. für 2 Stunden
4. für 4 Stunden
- 25 5. für 12 Stunden
6. 2 μ l 100 μ M PKC1/2 (unbehandelt)

Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum

1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
2. für 24 Stunden
- 30 3. für 12 Stunden
4. für 8 Stunden
5. für 6 Stunden
6. für 4 Stunden

7. für 2 Stunden
8. für 30 Minuten
9. Sinnstrang S1A (10 μ l 20 μ M S1A)
10. Antisinnstrang S4B (10 μ l 20 μ M S4B)

5 **Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum**

1. Sinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2A)
2. Antisinnstrang K2 (10 μ l 20 μ M K2B)
3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
4. für 30 Minuten
- 10 5. für 2 Stunden
6. für 4 Stunden
7. für 6 Stunden
8. für 8 Stunden
9. für 12 Stunden
- 15 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im
20 Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als
dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden
(Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation
von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Ban-
de in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Da-
25 gegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden
die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich
ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13)
oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr
detektierbar.

30

Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es aus-
reichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-
Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirksamkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.

10 Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

Name	Sequenz- proto- koll-Nr.	dsRNA-Sequenz	
S1	SQ148 SQ149	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGGACUUC -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-0
S7	SQ150 SQ151	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGGACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5'	2-19-2
K1	SQ153 SQ154	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-0
K3	SQ155 SQ156	(A) 5'- GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA -3' (B) 3'- UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA -5'	2-19-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2
S1A/ S4B	SQ148 SQ159	(A) 5'- CCACAUGAAGCAGCAGGACUUC -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	0-22-2

PKC 1/2	SQ160	(A)	5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3'	2-22-0
	SQ161	(B)	3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5'	
S7/S12	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-0
	SQ162	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S7/S11	SQ150	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3'	0-21-2
	SQ163	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5'	
S13	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-2
	SQ165	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S13/14	SQ164	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3'	0-20-0
	SQ166	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5'	
S4	SQ167	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-2
	SQ159	(B)	3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	
K1A/ K2B	SQ153	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3'	0-22-2
	SQ158	(B)	3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
K1B/ K2A	SQ154	(A)	5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3'	2-22-0
	SQ157	(B)	3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	
S1B/ S4A	SQ149	(A)	5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3'	2-22-0
	SQ167	(B)	3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5'	

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde „GFP-Labormäusen“, die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tie-

10

re getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

Versuchsprotokoll:

5

Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN(GFPU)5Nagy (The Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tier-
schutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Um-
weltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makro-
lon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten
5 Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h
gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15
der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Lei-
tungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Al-
tromin) ad libitum.

10

Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-
Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben be-
schrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolg-
ten intravenös (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwi-
15 schen 5³⁰ und 7⁰⁰ sowie zwischen 17³⁰ und 19⁰⁰ Uhr) über 5 Tage
hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körperge-
wicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 µg pro kg
Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

- 20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro
10 g Körpergewicht,
- Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifi-
schen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten
25 Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nu-
kleotidpaaren),
- Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren un-
spezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit
30 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem
Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),
- Gruppe D: 2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch
gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

Gruppe E: 2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)

Gruppe F: 50 µg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen.

Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO₂-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe
5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 µm Schnittdicke
10 ke angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.

Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in einer absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H₂O₂/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde
20 mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat; Santa Cruz Biotechnology; 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min
25 mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laboratories) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit
30 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 μ l Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT; 10 mM β -Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na_3VO_4 mit einer Protease-Inhibitor-Tablette „Complete“ von Roche) zugegeben und
10 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30,
15 Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Herstellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA
20 (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100 μ g/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

25 Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke
30 gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 μ l 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250 μ l Ammoniumpersulfat (10%), 9 μ l TEMED (N,N,N',N'-Tetramethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 μ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μ l 10% SDS, 50 μ l 10% Ammoniumpersulfat, 5 μ l TEMED.

5

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma- bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3 μ l Plasma bzw. 25 μ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,8 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurde ein Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschrte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, San-

ta Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1 : 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers.

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 µm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3'-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als weitere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben dargestellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifische Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht pro Tag erhielten, eine spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe E.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:

Der Epidermal Growth Factor (=EGF)-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellulären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGF α (transforming growth factor), Amphiregulin, Beta-cellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neureguline. Ligandenbindung induziert die Bildung von Homo- oder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den verschiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999), Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinomen, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

Ausführungsbeispiel:

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersucht.

Versuchsprotokoll:dsRNA-Synthese:

- 5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO₄, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute.
- 10 Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

- Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen erfolgte im Brutschrank (CO₂-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO₂ und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco's modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Non-essential Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,
- 25
- 30

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von 5×10^5 Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen:

Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OLIGOFECTAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug
10 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz
15 bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OLIGOFECTAMINE™ Reagent wurde ebenfalls in serumfreiem Medium verdünnt: pro Well 3 µl mit 12 µl Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OLIGOFECTAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für
20 weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 µl
25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das
30 Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor „Complete“, Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM β -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM Na_3VO_4) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-

5 Reaktionsgefäß überführt und bei -80°C für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei
10 14.000xg, 4°C (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angaben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200 μl Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800 μl 1x Arbeits-
15 lösung gemischt und die Extinktion in Halbmikroküvetten bei 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

20

SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisaacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 μl 10% SDS, 7,15 ml Aqua bi-dest., 150 μl Ammoniumpersulfat (10%), 9 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethyldiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μl 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μl 10% SDS, 50 μl 10% Ammoniumpersulfat, 5 μl TEMED.

Für den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreitol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längensstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad)) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvinylidendifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm² für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h bei RT in einer Konzentration von 1,5 µg/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H₂O₂-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-173 wiedergegeben.

ES-7	SQ168 SQ169	(A) 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3' (B) 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5'	2-19-2
ES-8	SQ170 SQ171	(A) 5'- AAGUUA AAAU UCCCGUCGCUAU -3' (B) 3'- CAAUUUUAAGGGCAGCGAUAGU -5'	2⁵-19-2⁵
ES2A/ ES5B	SQ172 SQ173	(A) 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3' (B) 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5'	0-22-2
K2	SQ157 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	2-22-2

K1A/ K2B	SQ153 SQ158	(A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5'	0-22-2
---------------------	----------------	--	--------

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen:

5 24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7,5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 µg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die

10 entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen

15 inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transienter Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw.

20 ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu entnehmen.

25 VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1):

Versuchsprotokoll:

Der *in vitro* Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression

30 wurde in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T (ATCC - *American Type Culture Collection*; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

dieser Zelllinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zelllinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang, wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

<u>Name</u>	<u>Sequenz- proto- koll-Nr.</u>	<u>Sequenz</u>	<u>Position in Daten- bank-# AF016535</u>
Seq R1	SQ141 SQ142	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5'	1320-1342 1335-1318
Seq R2	SQ143 SQ152	5' - UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3' 3' -CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5'	2599-2621 2621-2597
Seq R3	SQ144 SQ145	5' - CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3' 3' -UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5'	3778-3799 3799-3776
Seq R4	SQ146 SQ147	5' - CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3' 3' -UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5'	1320-1341 1339-1318

			<u>Position in</u> <u>Daten-</u> <u>bank-#</u> <u>AF402779</u>
K1A/	SQ153	5' - ACA GGA UGA GGA UCG UUU CGC A-3'	2829-2808
K2B	SQ158	3' -UC UGU CCU ACU CCU AGC AAA GCG U-5'	2808-2831

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SQ141-147, 152, 153, 158 wieder-
5 gegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à $3,8 \times 10^5$ Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfektionsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen,
10 Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermennt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 µM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 µl TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfektionsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei
15 Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10-minütigen Inkubationszeit wurden je 100 µl FCS-freies Medium zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 µM bezieht sich auf 400 µl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4
20 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inkubiert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 µM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Qiagen extrahiert. 10 µg Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Nylon-Membran geblottet und mit 5'-α³²P-dCTP random-markierten, spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.

15 Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion gegenüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b). Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

Mit R4 konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine signifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)₅T; ebenfalls 175 nM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so legt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal diversification through combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410: 83-86.

Bass, B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. Cell 101, 235-238.

Bosher, J.M. and Labouesse, M., 2000. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.

Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.

Caplen, N.J., Fleenor, J., Fire, A., and Morgan, R.A., 2000. dsRNA-mediated gene silencing in cultured *Drosophila* cells: a tissue culture model for the analysis of RNA interference. Gene 252, 95-105.

Clemens, J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff, N., Muda, M., Maelhama, T., Hemmings, B.A., and Dixon, J.E., 2000. Use of double-stranded RNA interference in *Drosophila* cell lines to dissect signal transduction pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 6499-6503.

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G & Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

has progressed after chemotherapy for metastatic disease.
Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.

Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11,
5 152-156.

Fire, A., Xu, S., Montgomery, M.K., Kostas, S.A., Driver, S.E.,
and Mello, C.C., 1998. Potent and specific genetic interfer-
ence by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. Nature
10 391, 806-811.

Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet.
15, 358-363.

15 Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruth-
ers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-
energy parameters for prediction of RNA duplex stability.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377 .

20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor
response elements mediate induction of intestinal MDR1 by ri-
fampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.

Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,
25 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,
Gullick W, Angeletti CA, Bevilacqua G & Ciardiello F (1998):
Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors
and receptors and of neoangiogenesis in completely resected
stage I-III A non-small-cell lung cancer: amphiregulin and mi-
30 crovessel count are independent prognostic factors of sur-
vival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. *Nature* 404, 293-296.

- 5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. *Cell*, 82, 693-696.

Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. *Mech. Dev.* 76: 79-90.

10

Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. *Nature Genetics* 19: 220-222.

15 Kyhse-Anderson J (1984): Electrophoretic transfer of multiple gels: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. *J. Biochem. Biophys. Methods* 10: 203-210.

20 Lämmli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature* 227: 680-685.

- 25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) *Biochem. Cell Biol.* 77, 11-23.

Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and preliminary clinical results. *Investigational New Drugs* 17: 259-269.

30

Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery, M.K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caenorhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W & Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagnostic and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-106.

Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981).
Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo
and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and
vinblastine by verapamil. *Cancer Res*, 41, 1967-72.

5

Ui-Tei, K., Zenno, S., Miyata, Y., and Saigo, K., 2000. Sensitive
assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster
cultured cells using firefly luciferase gene as target. *FEBS
Lett.* 479, 79-82.

10

Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW,
Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984):
Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and ab-
errant expression of the amplified gene in A431 epidermoid
15 carcinoma cells. *Nature* 309: 418-425.

Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by re-
ceptors with tyrosine kinase activity. *Cell* 61: 203-212.

20 Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor pro-
tein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways.
Annual review in *Cell Biology* 10: 251-337.

Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thopmsen M & Poulsen HS
25 (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mu-
tations, function and possible role in clinical trials. *Annu-
als of Oncology* 8: 1197-1206.

Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth
30 factor receptor mRNA and protein in primary breast carcino-
mas. *Breast Cancer Research Treatment* 53: 167-176.

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000.
RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage
of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell 101 , 25-33.

- 5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. Anal. Biochem. 236: 302-308.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

25

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.

20

16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
30 ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
30

33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

15 37. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

20 38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

25 39. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

30 40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

41. Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

15 43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

30

47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.

60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25

61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.

62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die
30 chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 74. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

30 76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

91. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 101. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
20 ist.

102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15 108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20 109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei
10 bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei
15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei
20 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei
die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei
die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

10 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

15

und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

25 123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vor-
hergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige
Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird,
5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten
Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang
(as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2)
der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des
10 Zielgens ist.

127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als
25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleo-
15 tidpaaren aufweist/en.

128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise
überlappen oder aneinander grenzen.
20

129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese
induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von
Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an meta-
stasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklus-regulierenden Molekülen.

132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
5 das Zielgen das MDR1-Gens ist.

133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus
zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-
10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen
SQ141 - 173 verwendet wird.

134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt
15 wird.

135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmo-
dien, exprimiert wird.
20

136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-
25 thogenes Virus oder Viroid ist.

138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid
ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substitu-
iert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

15

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

30

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
10

149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-
15 Gruppen gebildet wird.

150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
20

151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
30

153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

15 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm
20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen
25 ist.

160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht
30 wird.

161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.

173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.

176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das
10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert
20 sind.

180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
25

181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische
30 Verknüpfung erhöht wird.

182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die
5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die
10 chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die
15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die
20 chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die
chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

30 189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.

10 192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.

15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

20 194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

25 195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

30 196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

10 200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

15 201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,

und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des
25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30.

202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

25

208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.

210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Prionen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.

212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.

215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.

216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.

217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

10 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.

15 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
20 ist.

222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

25

223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicoxy-1,3-propandiol)- und/oder
30 Oligoethylenglycol-Ketten sind.

224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.

10 227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15 228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

20 229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.

25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.

30 231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei
5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.

234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei
10 bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.

235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei
15 der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.

236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei
20 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei
der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beab-
standet sind.

238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei
25 die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.

239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei
30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.

240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei
die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

nös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar ist.

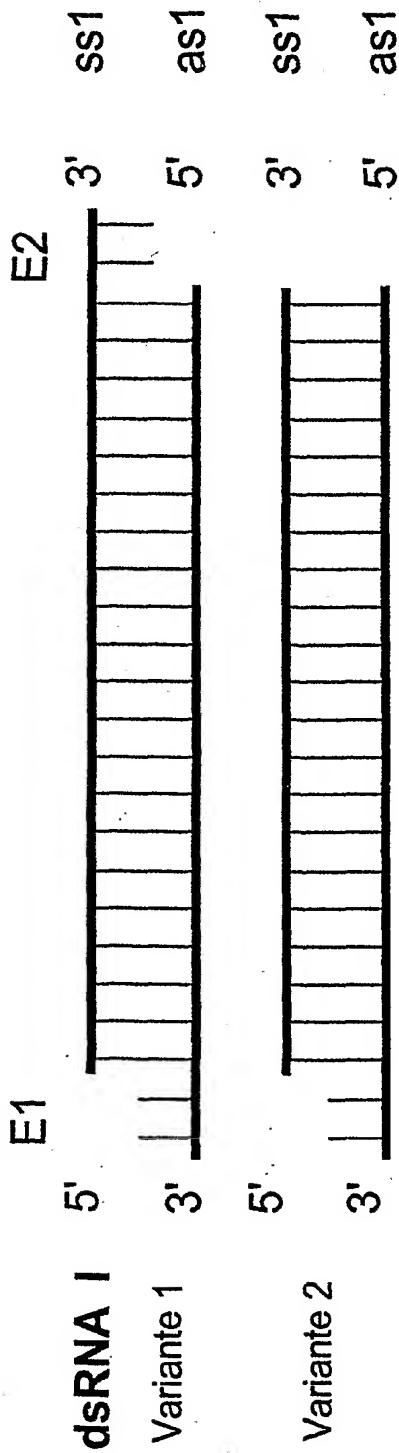


Fig. 1a

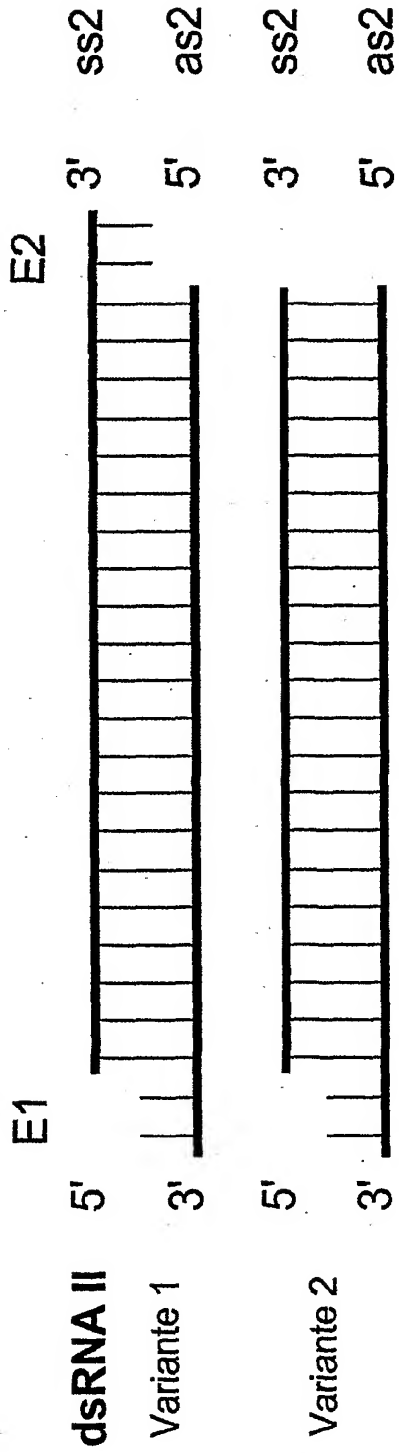


Fig. 1b

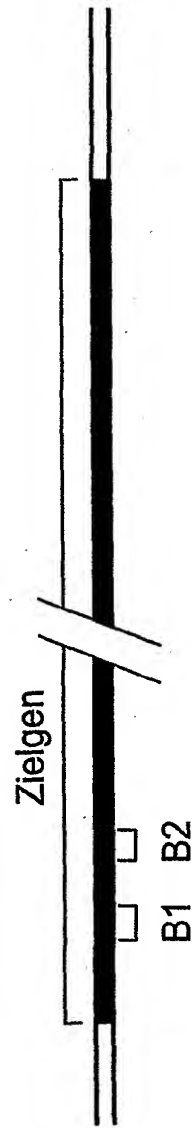


Fig. 2

2/20

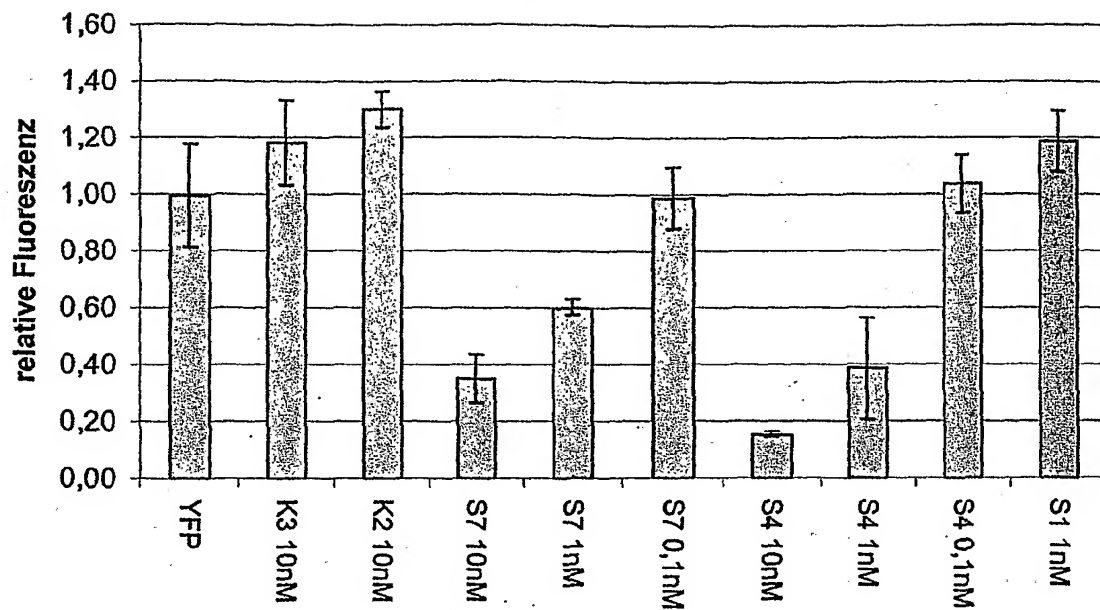


Fig. 3

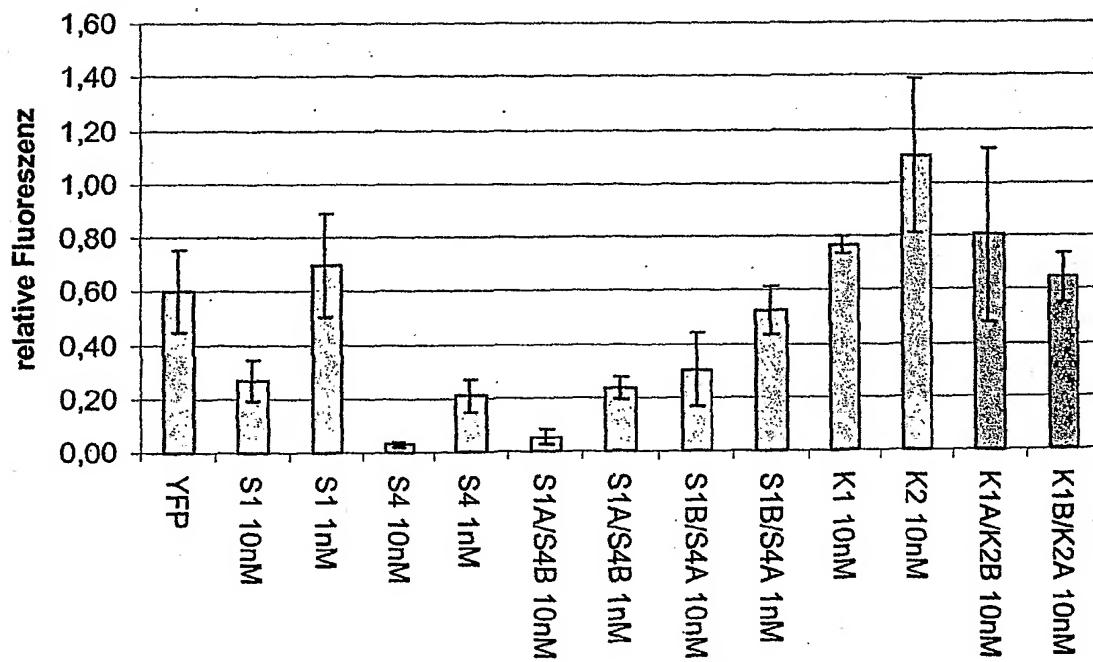


Fig. 4

3/20

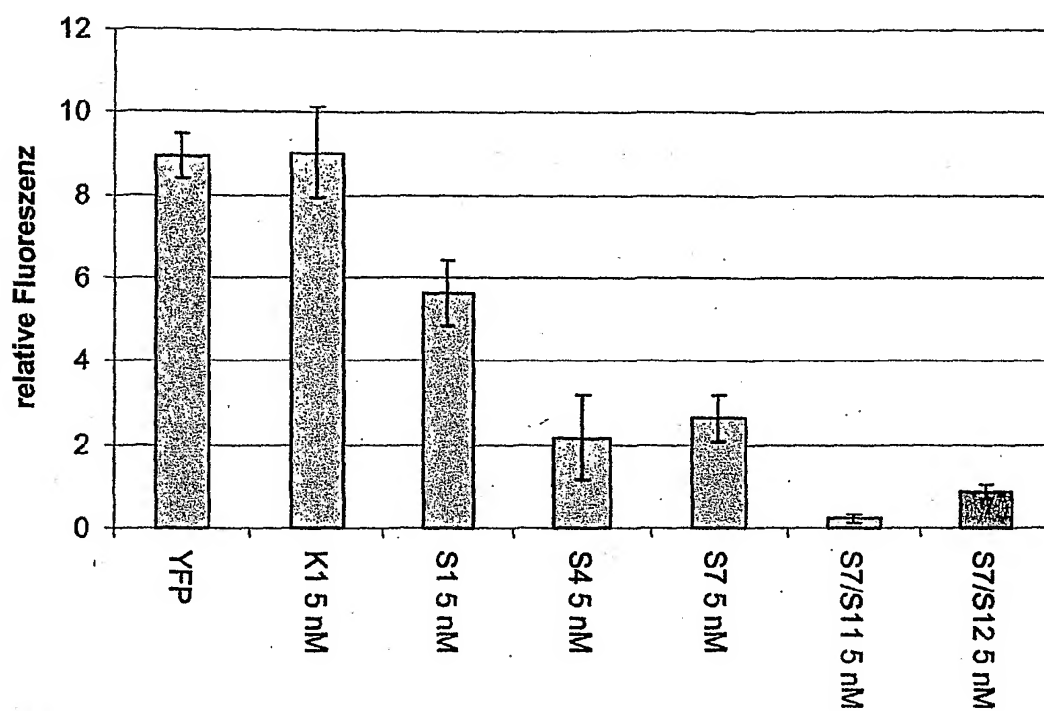


Fig. 5

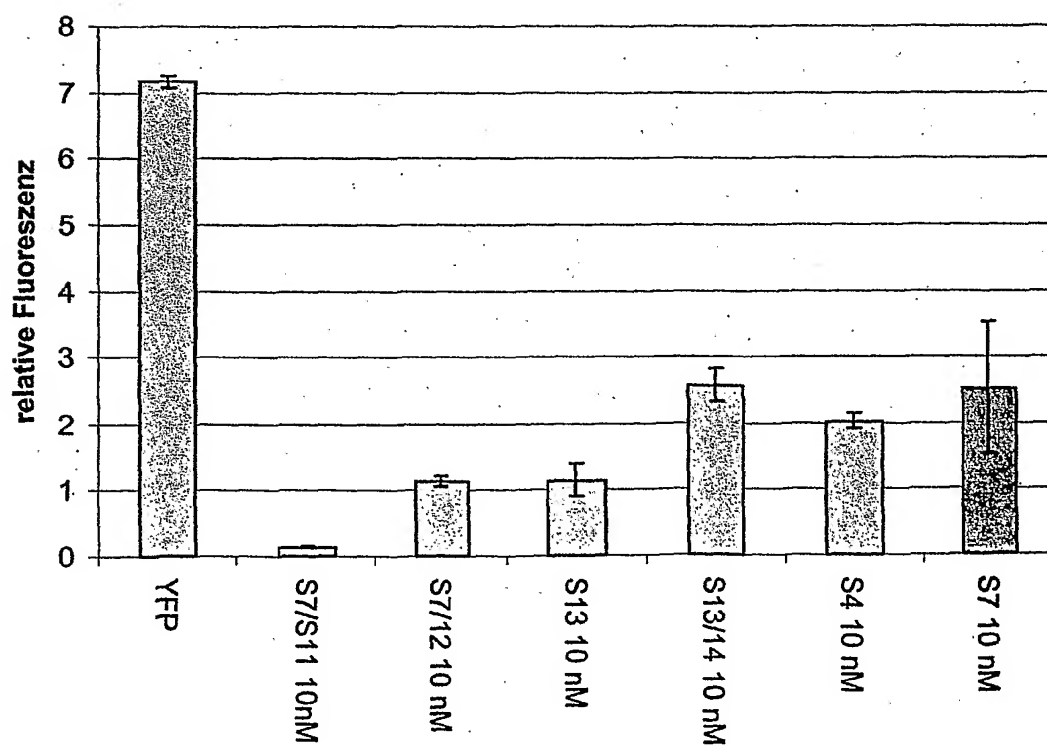


Fig. 6

4/20

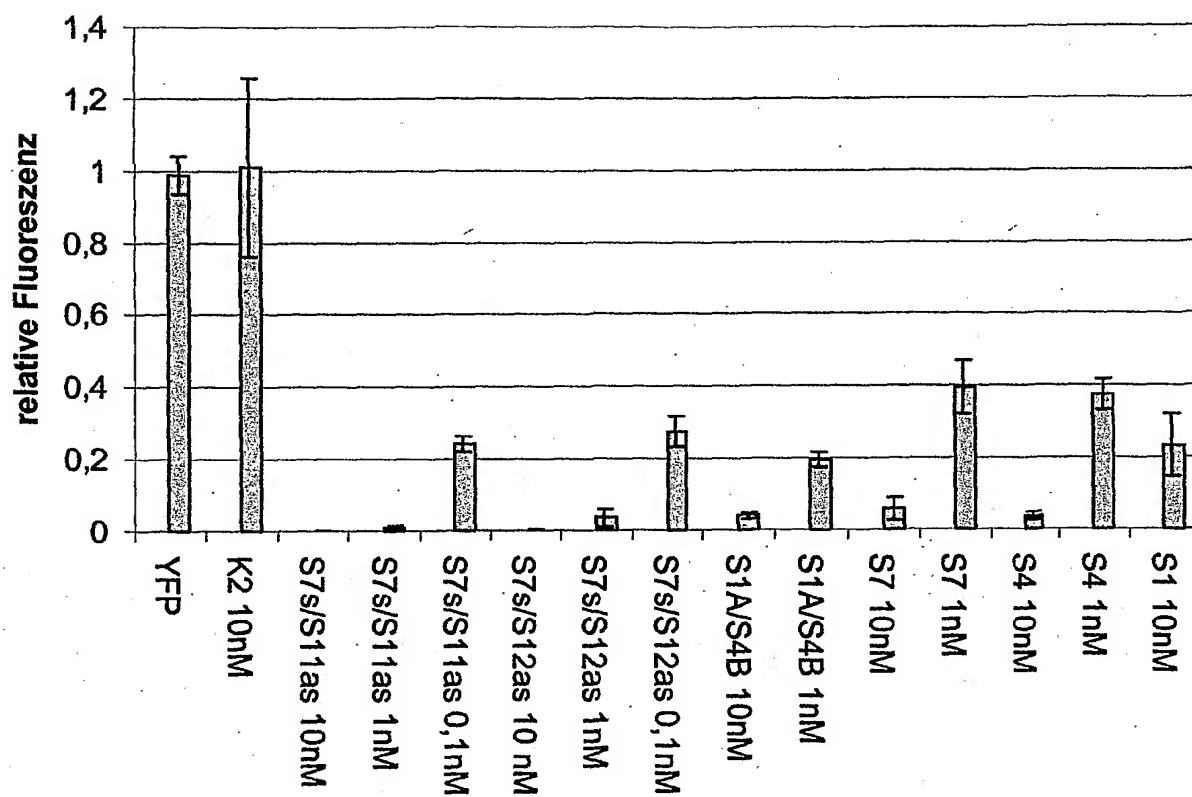


Fig. 7

5/20

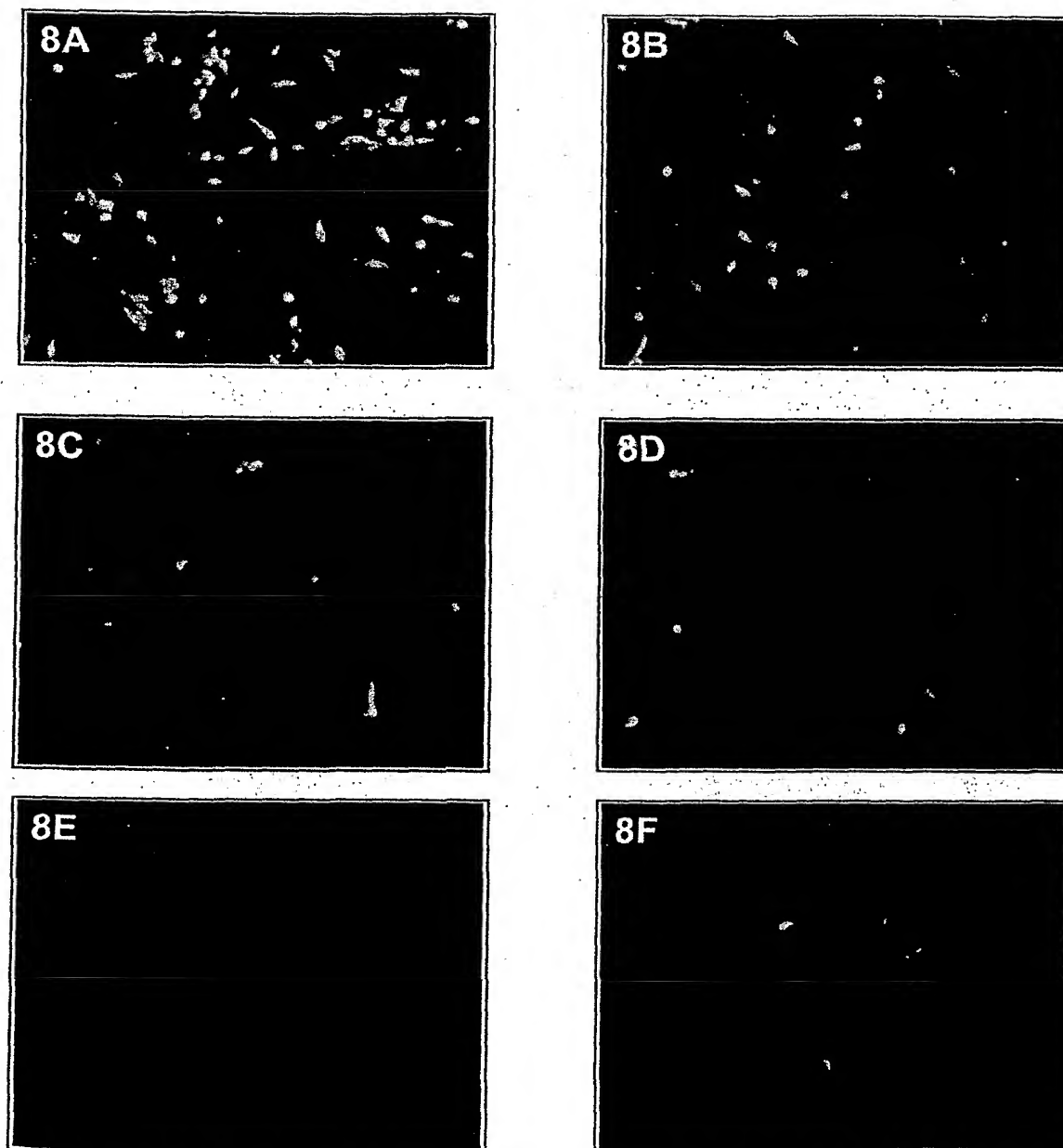


Fig. 8

6/20

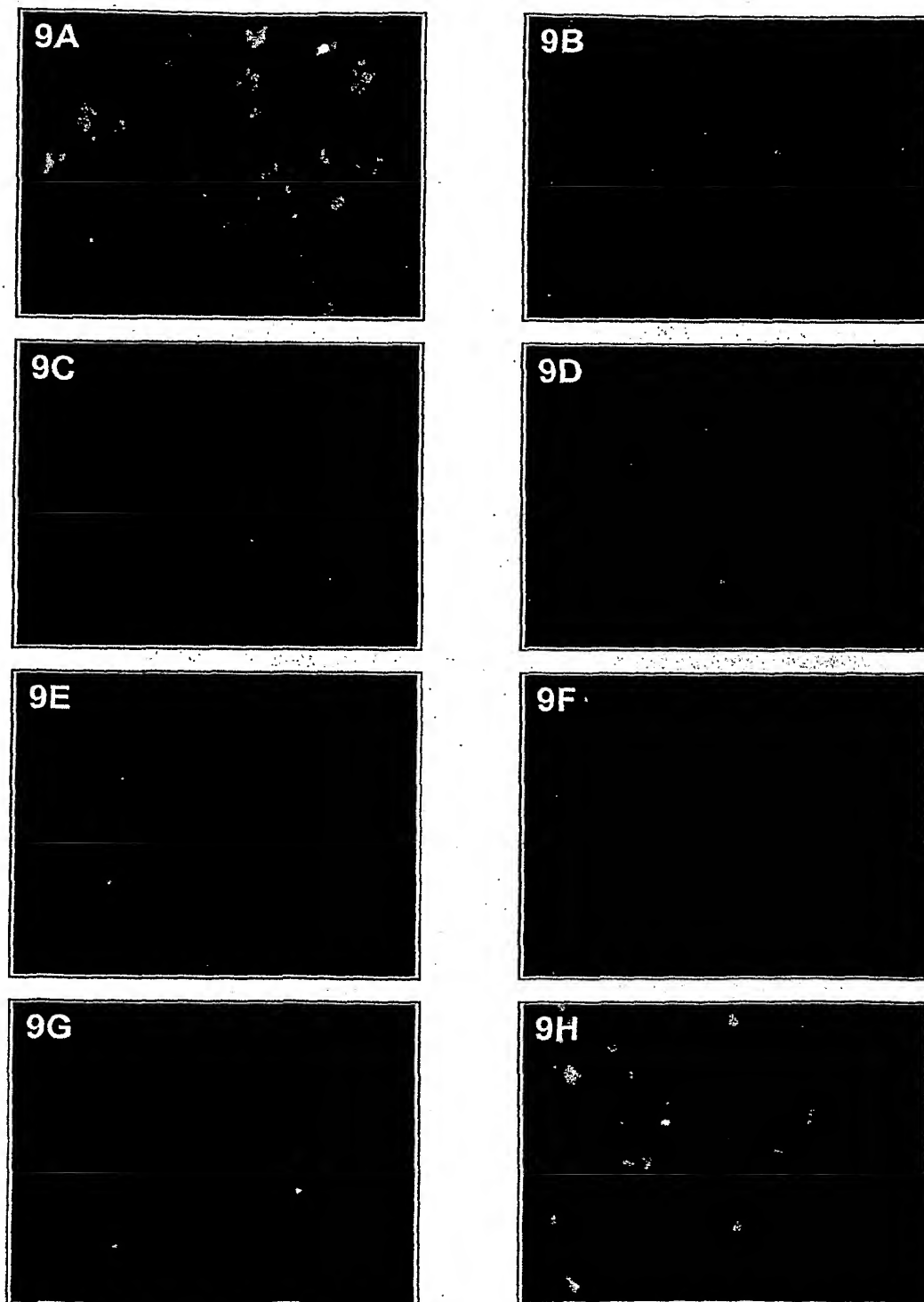


Fig. 9

7/20

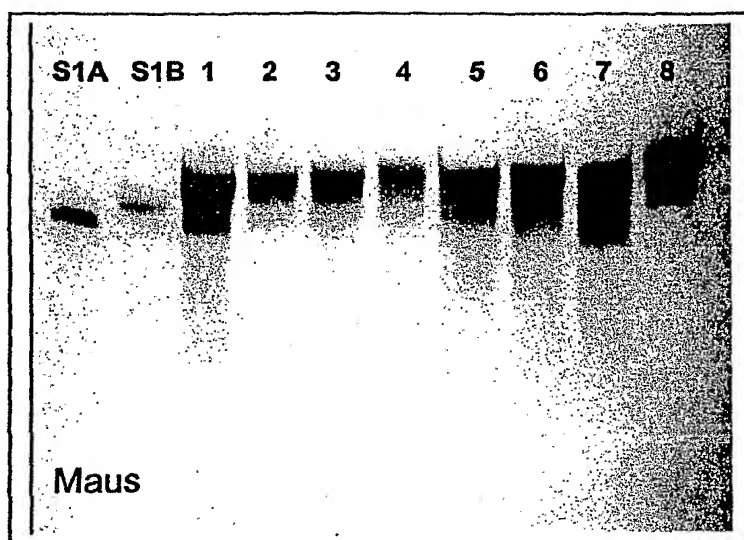


Fig. 10

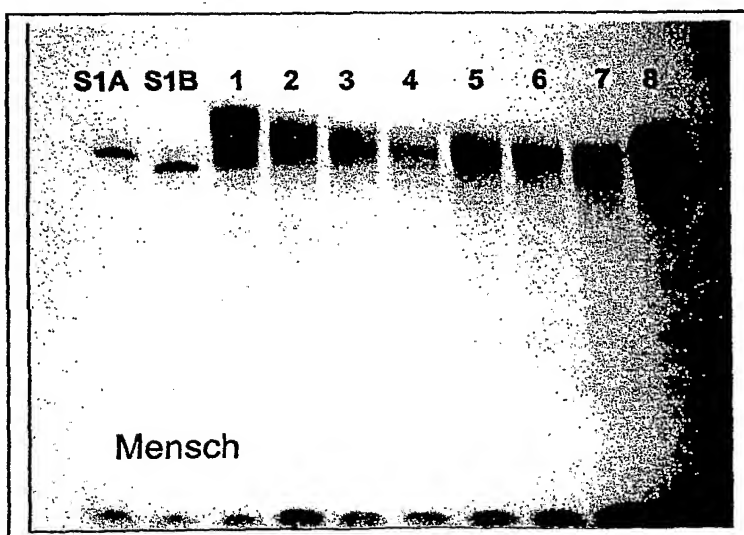


Fig. 11

8/20

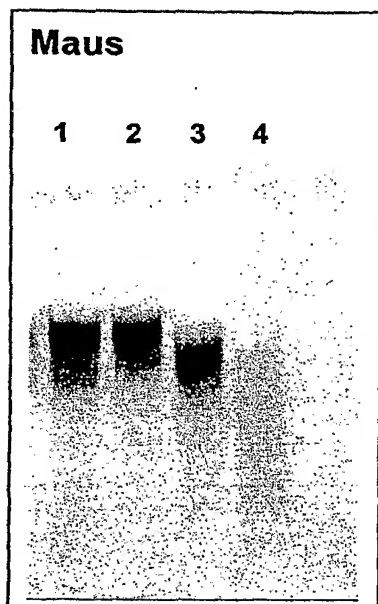


Fig. 12

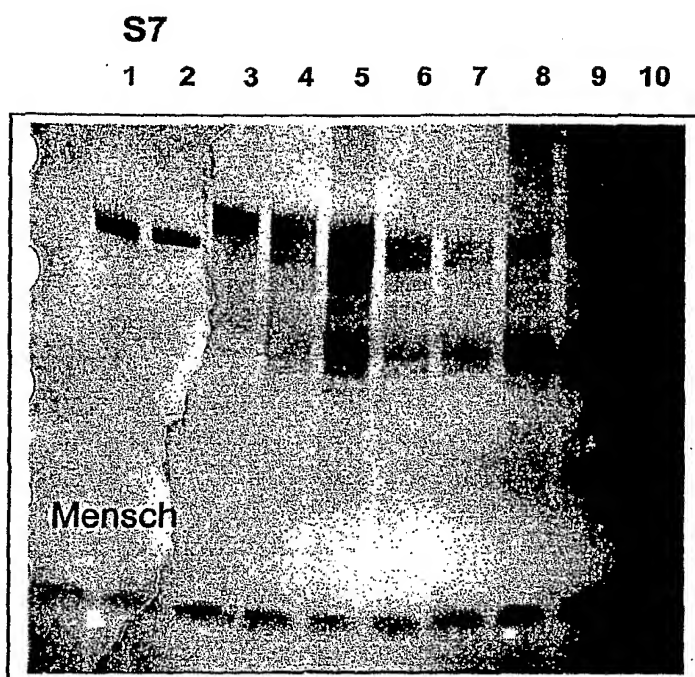


Fig. 13

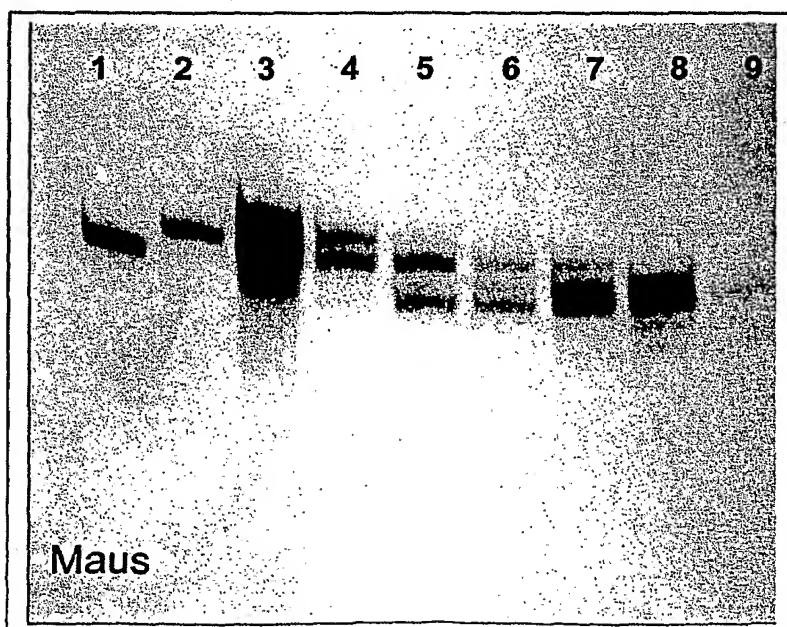


Fig. 14

9/20

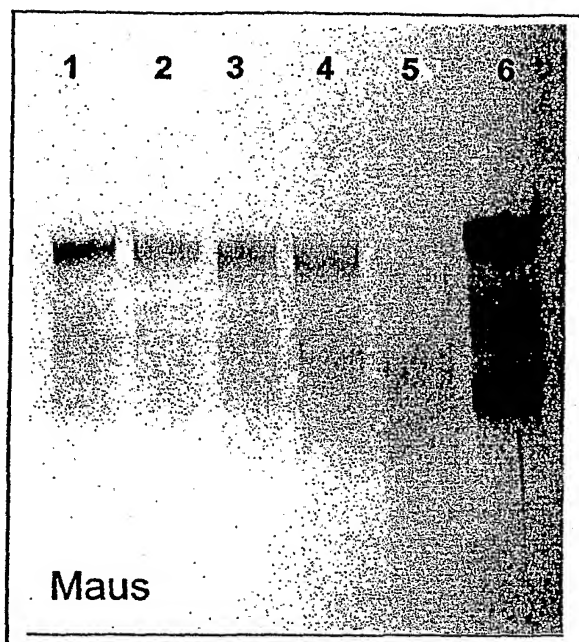


Fig. 15

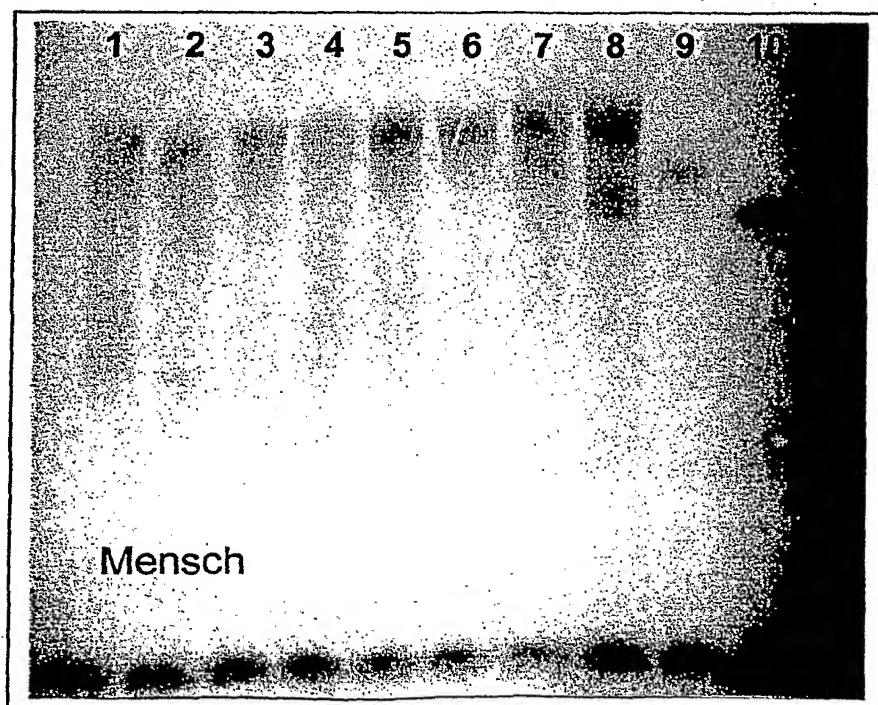


Fig. 16

10/20

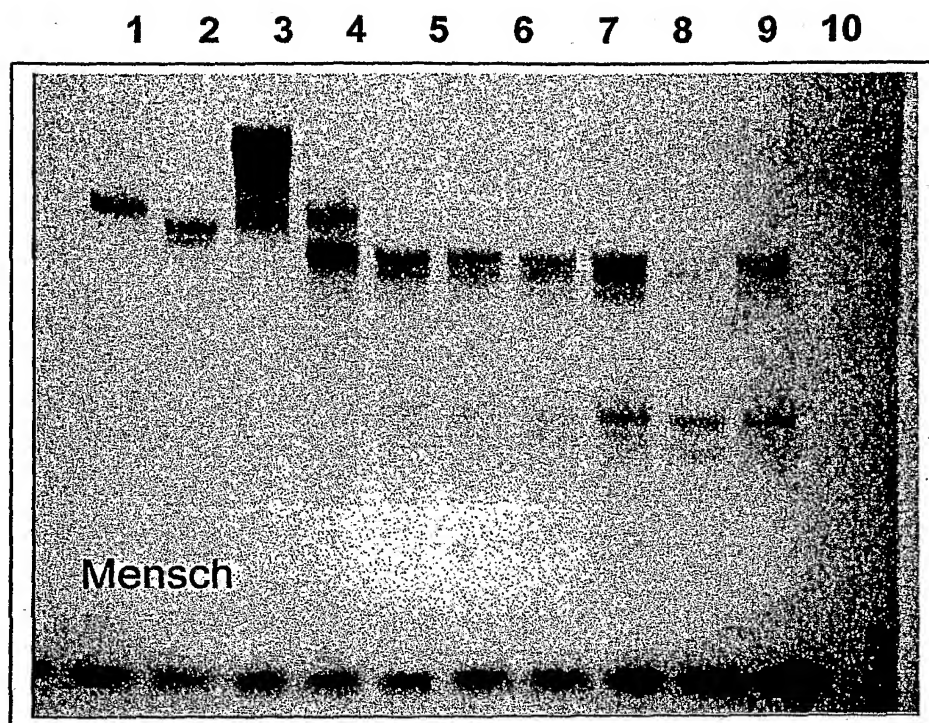


Fig. 17

11/20

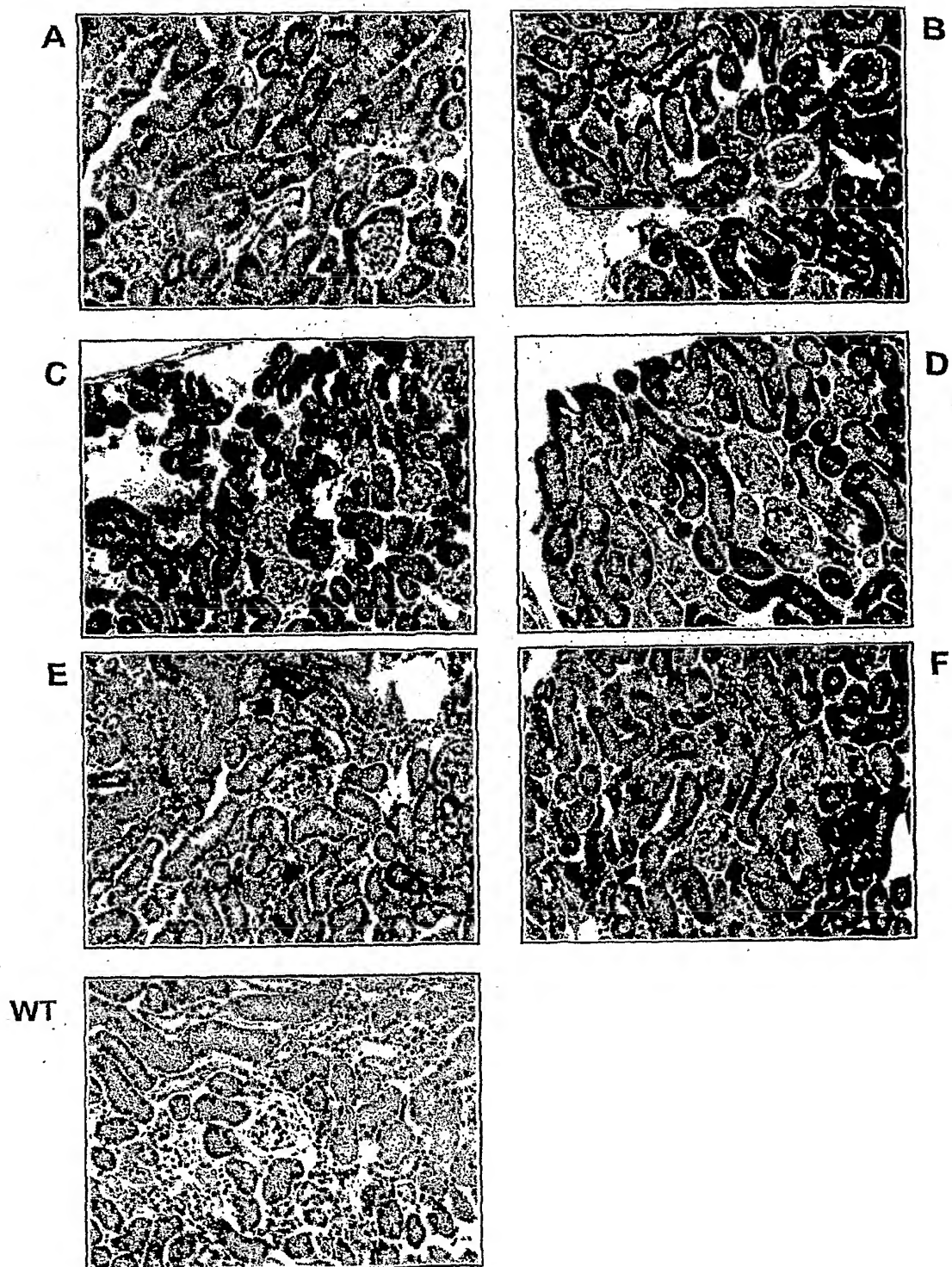


Fig. 18

12/20

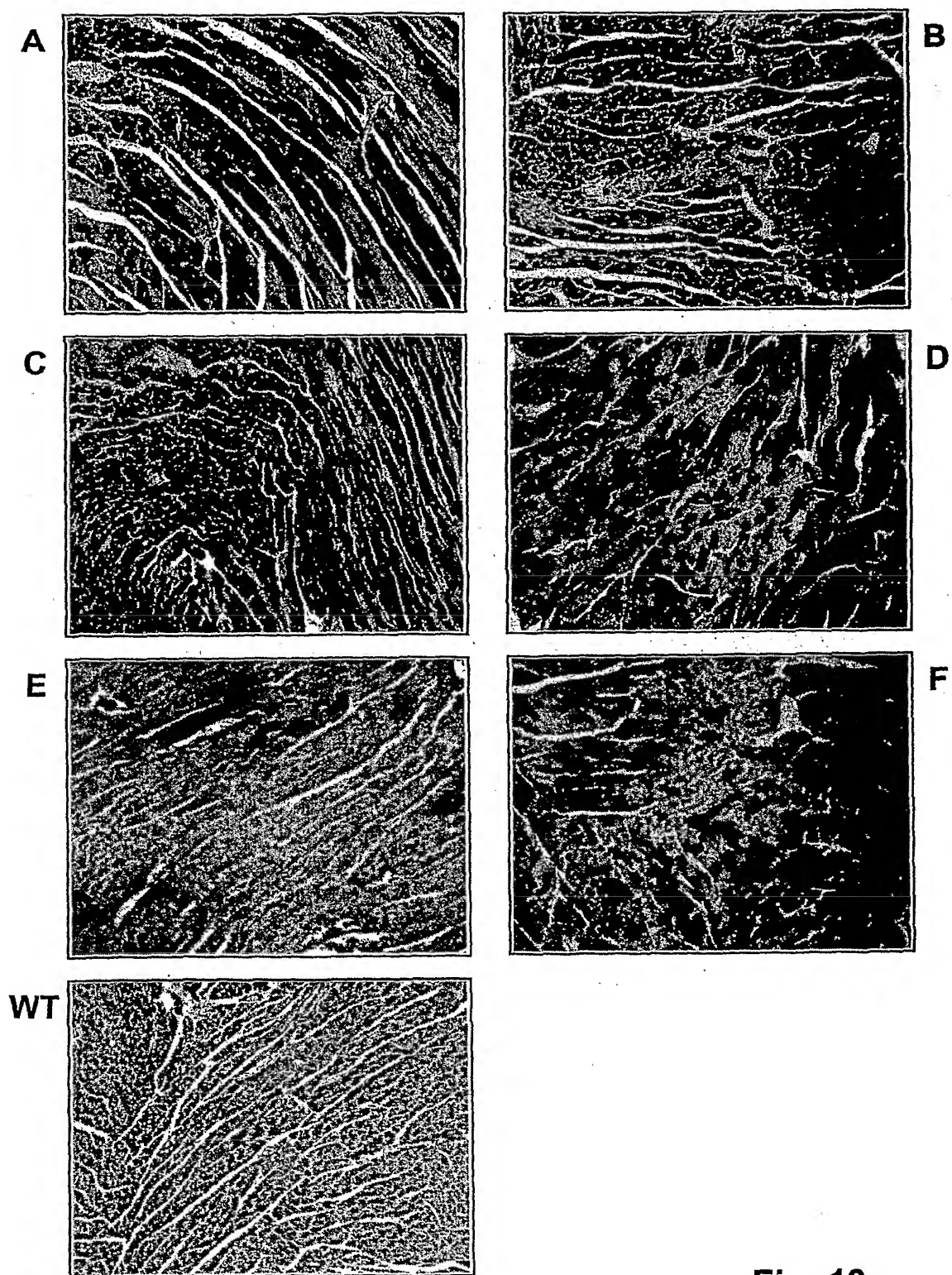


Fig. 19

13/20

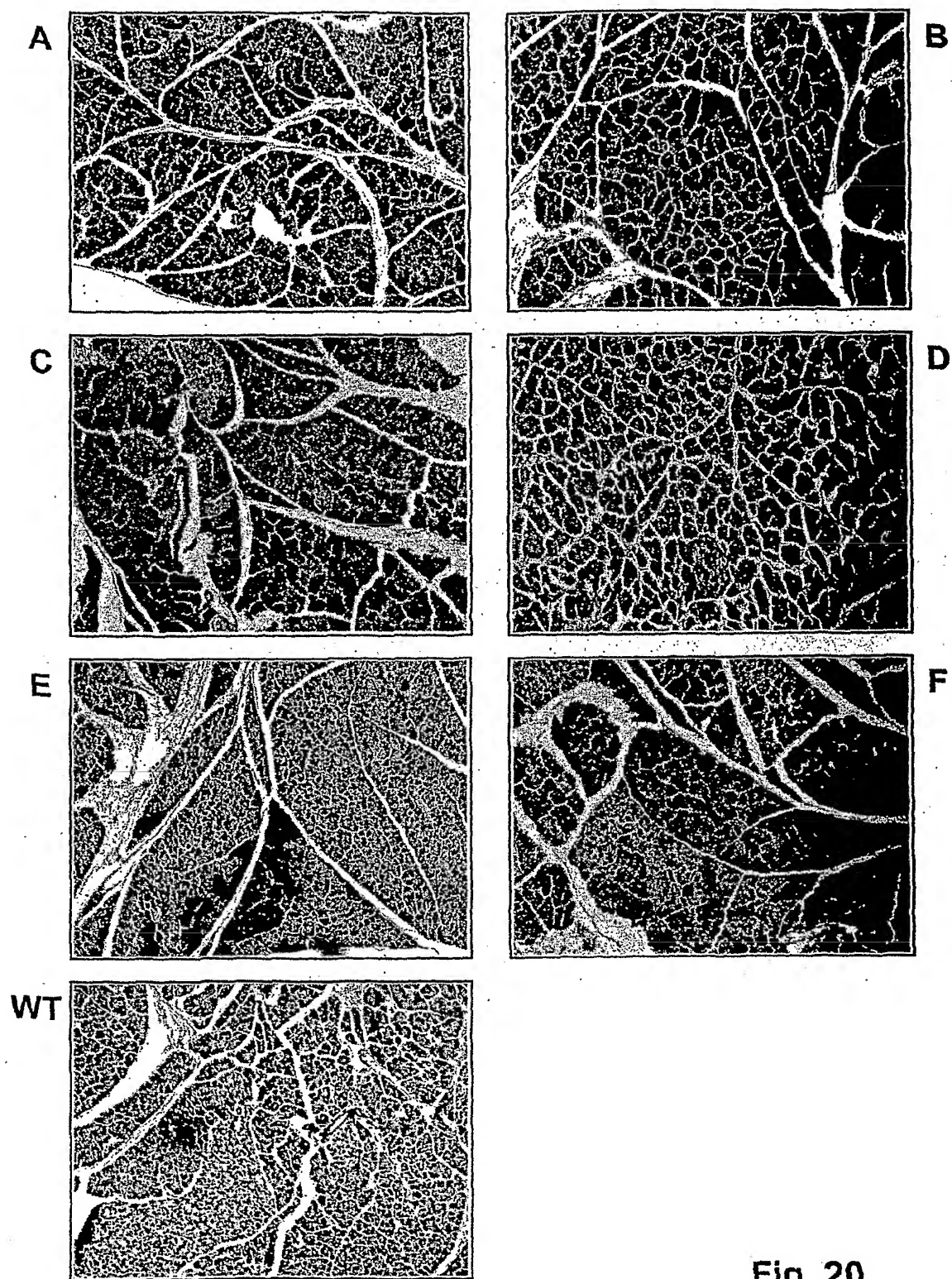


Fig. 20

14/20

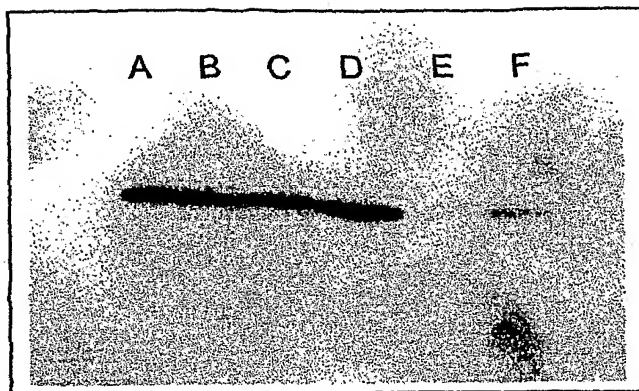


Fig. 21

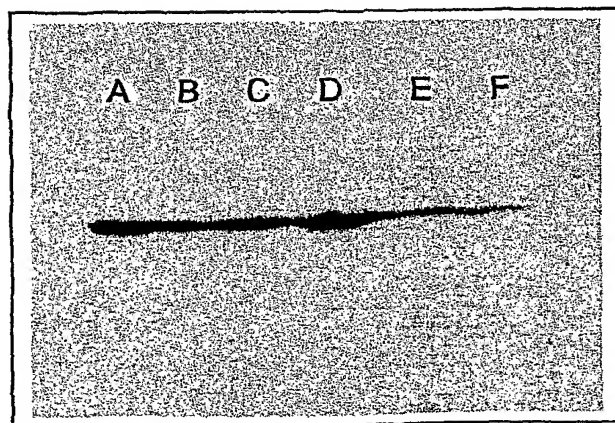


Fig. 22

15/20

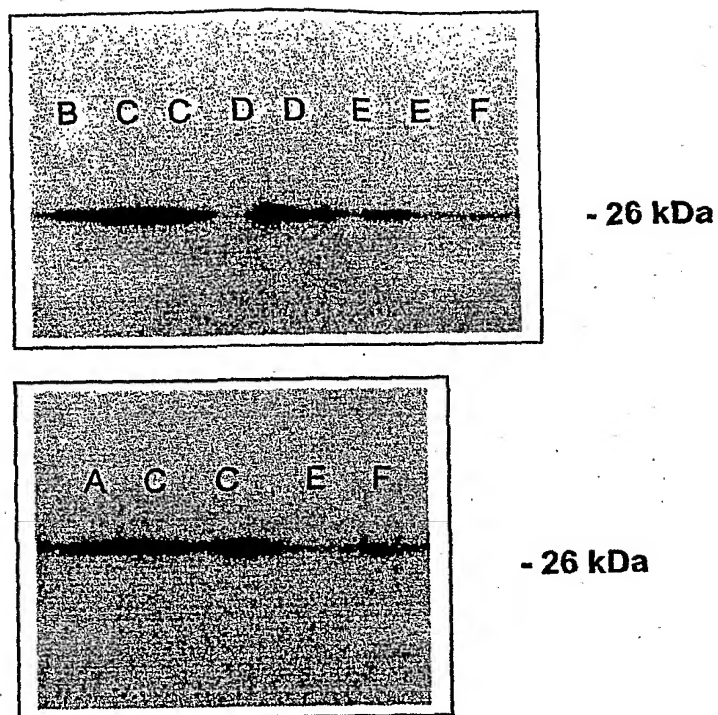


Fig. 23

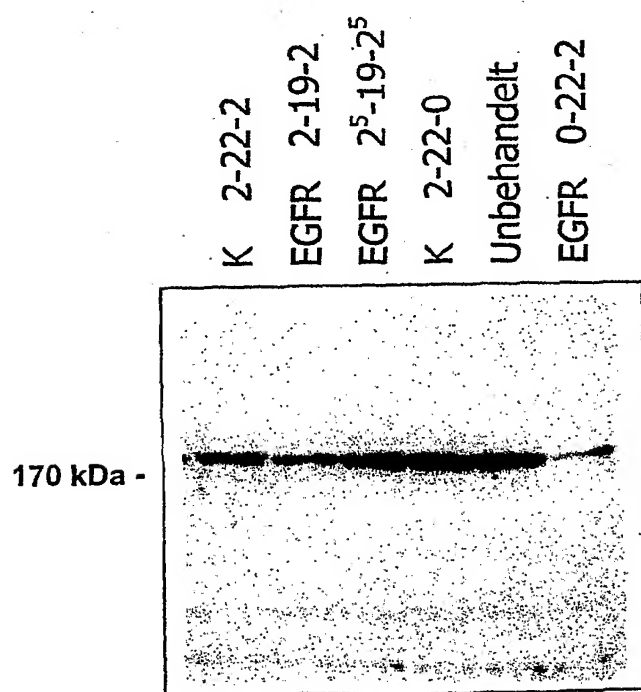


Fig. 24

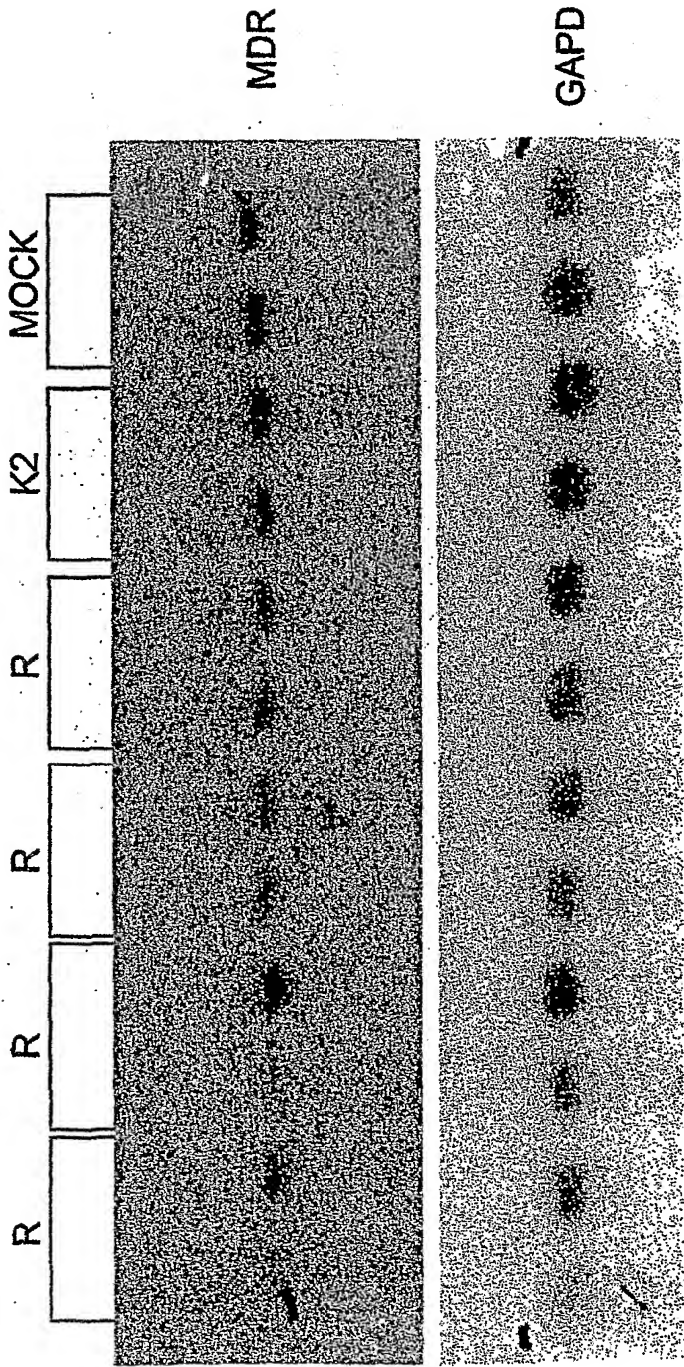


Fig. 25a

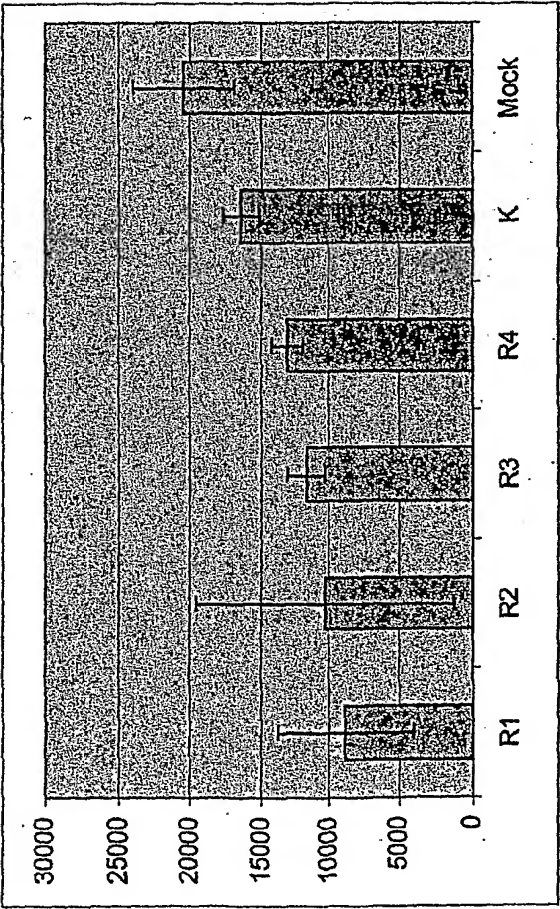


Fig. 25b

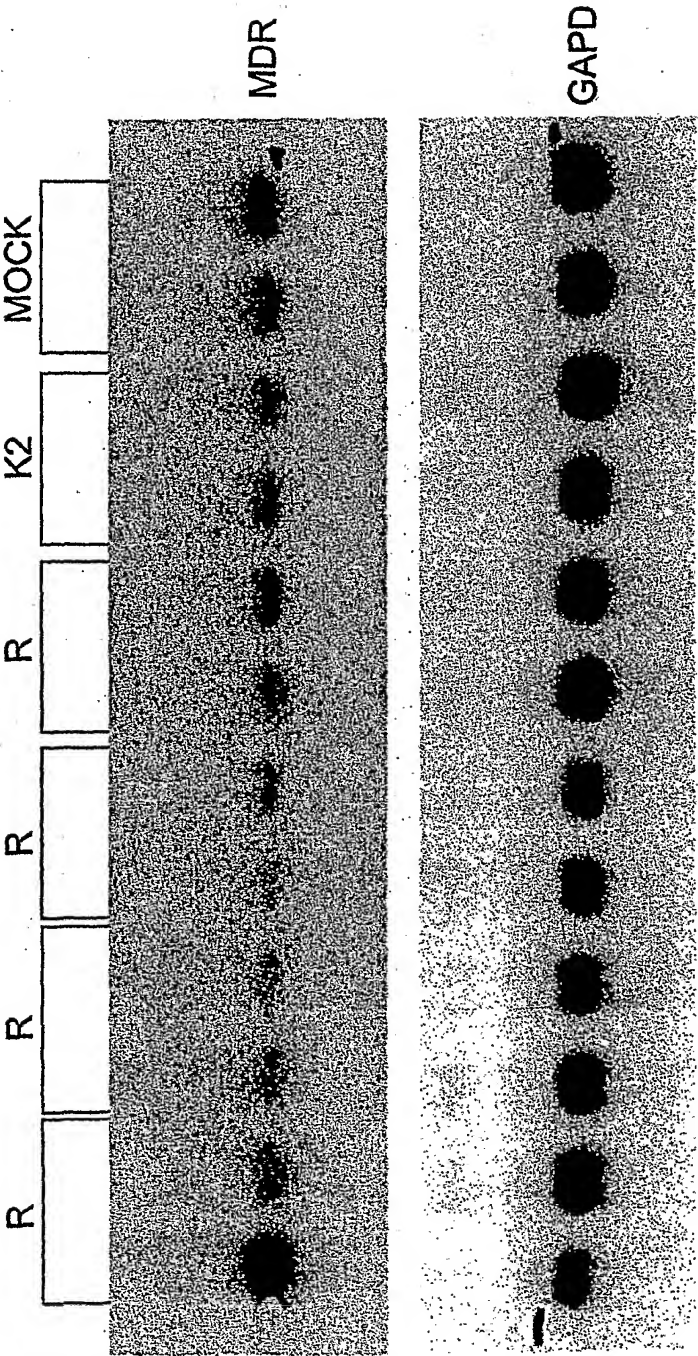


Fig. 26a

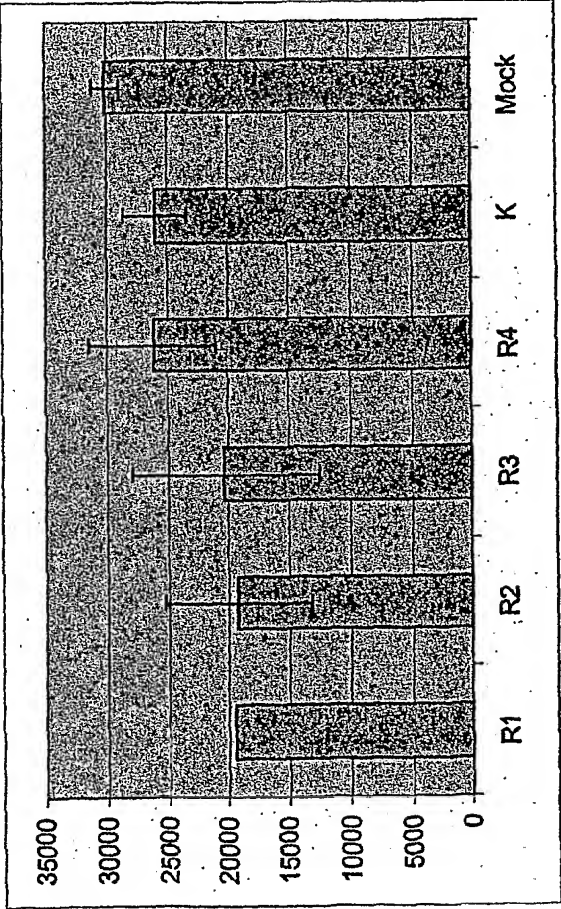


Fig. 26b

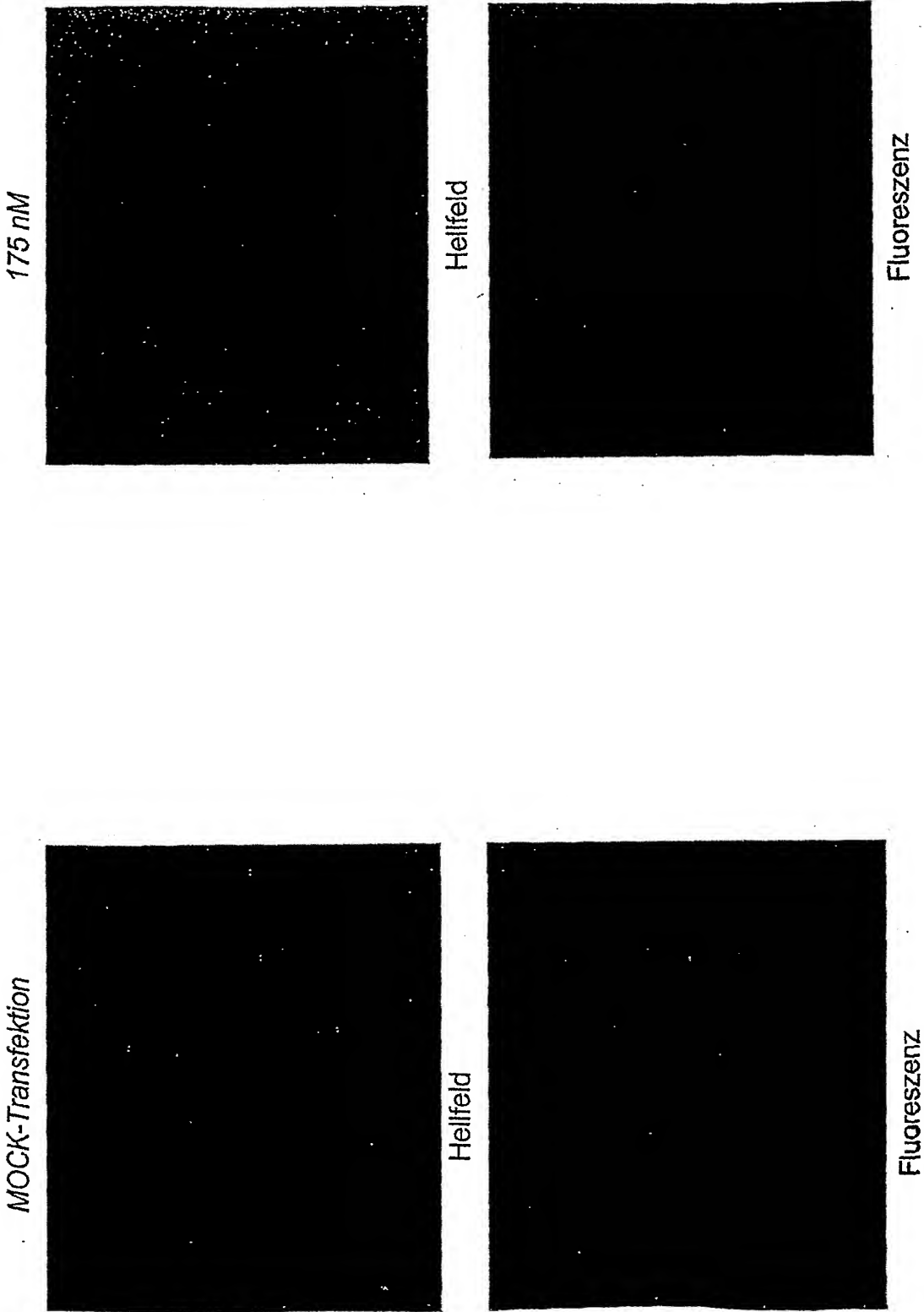


Fig. 27

SEQUENZPROTOKOLL

<110> Ribopharma AG

5 <120> Verfahren zur Hemmung der Expression
eines Zielgens

<130>

10 <140>
<141>

<160> 142

15 <170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 2955

<212> DNA

20 <213> Homo sapiens

<300>

<302> Eph A1

<310> NM00532

25

<300>

<302> ephrin A1

<310> NM00532

30

<400> 1

atggagcggc	gctggccccct	ggggctaggg	ctgggtgctgc	tgctctgcgc	cccgtgccc	60
ccggggggcgc	gcgccaagga	agttactctg	atggacacaa	gcaaggcaca	gggagagctg	120
ggctggctgc	tggatcccc	aaaagatggg	tggagtgaac	agcaacagat	actgaatggg	180
acacccctct	acatgtacca	ggactgccca	atgcaaggac	gcagagacac	tgaccactgg	240
cttcgctcca	attggatcta	ccgcggggag	gaggcttccc	gcgtccacgt	ggagctgcag	300
ttcacccgtgc	gggactgcaa	gagtttccct	ggggggagccg	ggcctctggg	ctgcaaggag	360
accttcaacc	ttctgtacat	ggagagtgc	caggatgtgg	gcattcagct	ccgacggccc	420
ttgttccaga	aggtaaccac	ggtggctgca	gaccagagct	tcaccattcg	agaccttgcg	480
tctggctccg	tgaagctgaa	tgtggagcgc	tgctctctgg	gccgcctgac	ccgccgtggc	540
ctctacctcg	ctttccacaa	ccggggtgcc	tgtgtggccc	tggtgtctgt	ccgggtcttc	600
taccagcgct	gtcctgagac	cctgaatggc	ttggcccaat	tcccagacac	tctgcctggc	660
cccgctgggt	tggtggaagt	ggcgggcacc	tgcttgcccc	acgcgcgggc	cagccccagg	720
ccctcagggtg	caccccgcat	gcactgcagc	cctgatggcg	agtggctggt	gcctgtagga	780
cgggtgccact	gtgagcctgg	ctatgaggaa	ggtgggcagt	gcgaagcatg	tgttgcctgc	840
cctagcgggt	cctaccggat	ggacatggac	acacccatt	gtctcacgtg	ccccagcag	900
agcactgctg	agtctgaggg	ggccaccatc	tgtacctgtg	agagcggcca	ttacagagct	960
cccggggagg	gccccagggt	ggcatgcaca	ggtccccct	cggccccccg	aaacctgagc	1020
ttctctgcct	cagggactca	gctctccctg	cgttgggaac	ccccagcaga	tacgggggga	1080
cgccaggatg	tcagatacag	tgtgaggtgt	tcccagtgtc	agggcacagc	acaggacggg	1140
ggggccctgcc	agccctgtgg	ggtgggcgtg	cacttctcgc	cggggggccc	ggcgctcacc	1200
acacctgcag	tgcagtgtcaa	tggccttgaa	ccttatgcca	actacacctt	taatgtggaa	1260
gccccaaatg	gagtgtcagg	gctgggcagc	tctggccatg	ccagcacctc	agtcagcatc	1320
agcatggggc	atgcagagtc	actgtcaggc	ctgtctctga	gactggtgaa	gaaagaaccg	1380
aggcaactag	agctgacctg	ggcgggggtcc	cggccccgaa	gccctggggc	gaacctgacc	1440
tatgagctgc	acgtgctgaa	ccaggatgaa	gaacggtacc	agatggttct	agaaccagg	1500
gtcttgctga	cagagctgca	gcctgacacc	acatacatcg	tcagagtcgg	aatgctgacc	1560
ccactgggtc	ctggcccttt	ctccctgat	catgagtttc	ggaccagccc	accagtgtcc	1620
aggggcctga	ctggaggaga	gattgtagcc	gtcatctttg	ggctgctgct	tggtgcagcc	1680
ttgctgcttg	ggattctcgt	tttccggtcc	aggagagccc	agcggcagag	gcagcagagg	1740
cacgtgaccg	cgccaccgat	gtggatcgag	aggacaagct	gtgctgaagc	cttatgtggt	1800
acctccaggc	atacaggagc	cctgcacagg	gagccttgga	ctttaccggg	aggctggctc	1860
aattttcctt	cccgggagct	tgatccagcg	tggctgatgg	tggacactgt	cataggagaa	1920

	ggagagtttg	gggaagtgtg	tcgaggggacc	ctcagggctcc	ccagccagga	ctgcaagact	1980
	gtggccatta	agaccttaaa	agacacatcc	ccaggtggcc	agtgggtggaa	cttccttcga	2040
	gaggcaacta	tcattgggcca	gttttagccac	ccgcataattc	tgcattctgga	agggcgtcgtc	2100
	acaaagcgaa	agccgatcat	gatcatcaca	gaatttatgg	agaatgcagc	cctggatgcc	2160
5	ttcctgaggg	agcgggagga	ccagctgggtc	cctgggacagc	tagtggccat	gctgcagggc	2220
	atagcatctg	gcatgaacta	cctcagtaat	cacaattatg	tccaccggga	cctgggtgcc	2280
	agaaacatct	tggtgaatca	aaacctgtgc	tgcaaggtgt	ctgactttgg	cctgactcgc	2340
	ctcctggatg	actttgatgg	cacatacgaa	acccagggag	gaaagatccc	tatccgttgg	2400
	acagcccctg	aagccattgc	ccatcggatc	ttcaccacag	ccagcgtatgt	gtggagcttt	2460
10	gggattgtga	tgtgggaggt	gctgagcttt	ggggacaagc	cttatgggga	gatgagcaat	2520
	caggaggtta	tgaagagcat	tgaggatggg	taccgggtgc	cccctcctgt	ggactgccct	2580
	gcccctctgt	atgagctcat	gaagaactgc	tgggcatatg	accgtgcccg	ccggccacac	2640
	ttccagaagc	ttcaggcaca	tctggagcaa	ctgcttgcca	acccccactc	cctgcccagc	2700
	attgccaaact	ttgaccccag	ggtgactctt	cgcttgccca	gcctgagtgg	ctcagatggg	2760
15	atcccgtatc	gaaccgtctc	tgagtggctc	gggtccatac	gcatgaaacg	ctacatcctg	2820
	cacttccact	cggctgggct	ggacaccatg	gagtgtgtgc	tggagctgac	cgctgaggac	2880
	ctgacgcaga	tgggaatcac	actgcccggg	caccagaagc	gcattctttg	cagtattcag	2940
	ggattcaagg	actga					2955
20	<210> 2						
	<211> 3042						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
25	<300>						
	<302> ephrin A2						
	<310> XM002088						
30	<400> 2						
	gaagttgcgc	gcaggccggc	gggcccggagc	ggacaccgag	gccggcgtgc	agggcgtgcgg	60
	gtgtgcggga	gccgggctcg	gggggatcgg	accgagagcg	agaagcgcg	catggagctc	120
	caggcagccc	gcgcctgctt	cgccctgctg	tggggctgtg	cgctggccgc	ggccgcggcg	180
	gcgcagggca	aggaagtgg	actgctggac	tttgctgcag	ctggagggga	gctcggctgg	240
35	ctcacacacc	cgtatggcaa	aggggtgggac	ctgatgcaga	acatcatgaa	tgacatgccg	300
	atctacatgt	actccgtgtg	caacgtgatg	tctggcgacc	aggacaactg	gctccgcacc	360
	aactgggtgt	accgaggaga	ggctgagcgt	atcttcattg	agctcaagtt	tactgtacgt	420
	gactgcaaca	gcttccctgg	tgggccagc	tcttgcaagg	agactttcaa	cctctactat	480
	gccgagtcgg	acctggacta	cggcaccaac	ttccagaagc	gcctgttcac	caagattgac	540
40	accattgcgc	ccgatgagat	caccgtcagc	agcgacttcg	aggcacgcca	cgtgaagctg	600
	aacgtggagg	agcgtccctg	ggggccgctc	acccgcaaag	gcttctacct	ggccttccag	660
	gatatcgggtg	cctgtgtggc	gctgctctcc	gtccgtgtct	actacaagaa	gtgccccgag	720
	ctgtgcagg	gcttggccca	cttccctgag	accatcgccg	gctctgatgc	accttccctg	780
	gccactgtgg	ccggcacctg	tgtggaccat	gccgtggtgc	caccgggggg	tgaagagccc	840
45	cgtatgcact	gtgcagtggg	tgggcagtg	ctgggtgcca	ttgggcagtg	cctgtgccag	900
	gcaggctacg	agaaggtgga	ggatgcctgc	caggcctgct	cgccctggatt	ttttaagttt	960
	gaggcatctg	agagcccctg	cttggagtgc	cctgagcaca	cgctgccatc	ccctgagggt	1020
	gccacctcct	gcgagtgtga	ggaaggcttc	ttccgggcac	ctcaggaccc	agcgtcgatg	1080
	ccttgacac	gacccccctc	cgccccacac	tacctcacag	ccgtgggcat	gggtgccaa	1140
50	gtggagctgc	cctggagccc	cgctggagac	agcggggg	gcgaggacat	tgtctacagc	1200
	gtcacctgcg	aacagtgtg	gcccaggtct	ggggaatcgc	ggcctgtgtg	ggccagtgtg	1260
	cgctactcgg	agcctcctca	cggactgacc	cgcaccagt	tgacagttag	cgacctggag	1320
	ccccacatga	actacacctt	caccgtggag	gcccgcgaatg	gcgtctcagg	cctggtaacc	1380
	agccgcagct	tccgtactgc	cagtgtcagc	atcaaccaga	cagagcccc	caaggtgagg	1440
55	ctggagggcc	gcagcaccac	ctcgcttagc	gtctcctgga	gcattcccc	gccgcagcag	1500
	agccgagtgt	ggaggtacga	ggtaacttac	cgcaagaagg	gagactccaa	cagctacaat	1560
	gtgcgcgcga	ccgagggttt	ctccgtgacc	ctggacgacc	tggccccaga	caccacctac	1620
	ctgggtccagg	tgcaggcact	gacgcaggag	ggccaggggg	ccggcagcaa	ggtgcacgaa	1680
	ttccagacgc	tgtccccgga	gggatctggc	aacttggcgg	tgattggcgg	cgtggctgtc	1740
60	ggtgtggtcc	tgcttctgg	gctggcagga	ggttggcttct	ttatccaccg	caggaggaag	1800
	aaccagcgtg	cccgcagtc	cccgaggagc	gtttacttct	ccaagtcaga	acaactgaag	1860
	cccctgaaga	catacgtgga	ccccacaca	tatgaggacc	ccaaccaggc	tgtgttgaag	1920

5 ttcactaccg agatccatcc atcctgtgtc actcggcaga aggtgatcgg agcaggagag 1980
 tttggggagg tgtacaaggg catgctgaag acatcctcgg ggaagaagga ggtgccgggtg 2040
 gccatcaaga cgctgaaagc cggctacaca gagaagcagc gagtggactt cctcggcgag 2100
 gccgycatca tggggccagtt cagccaccac aacatcatcc gcctagaggg cgtcatctcc 2160
 aaatacaagc ccatgatgat catcactgag tacatggaga atggggccct ggacaagtcc 2220
 cttcggggaga aggatggcga gttcagcgtg ctgcagctgg tgggcatgct gcggggcatc 2280
 gcagctggca tgaagtacct ggccaacatg aactatgtgc accgtgacct ggctgcccgc 2340
 aacatcctcg tcaacagcaa cctggtctgc aagggtgtctg actttggcct gtcccgcgtg 2400
 ctggaggacg accccgaggc cacctacacc accagtggcg gcaagatccc catccgctgg 2460
 10 accgccccgg aggccatttc ctaccggaag ttcacctctg ccagcgacgt gtggagcttt 2520
 ggcatgttca tgtgggaggt gatgacctat ggcgagcggc cctactggga gttgtccaac 2580
 cacgaggtga tgaagccat caatgatggc ttccggctcc ccacacccat ggactgcccc 2640
 tccgccatct accagctcat gatgcagtgc tggcagcagg agcgtgcccg ccgccccaaag 2700
 ttcgctgaca tcgtcagcat cctggacaag ctcatctcgtg ccctgactc cctcaagacc 2760
 15 ctggctgact ttgacccccg cgtgtctatc cggctcccca gcacgagcgg ctggaggggg 2820
 gtgccccttc gcacggtgtc cgagtggctg gagtccatca agatgcagca gtatacggag 2880
 cacttcatgg cggccggcta cactgccatc gagaaggtgg tgcagatgac caacgacgac 2940
 atcaagagga ttggggtgcg gctgcccggc caccagaagc gcctgccta cagcctgctg 3000
 20 ggactcaagg accaggtgaa cactgtgggg atccccatct ga 3042

<210> 3
 <211> 2953
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ephrin A3
 <310> NM005233
 30 <400> 3

atggattgtc agctctccat cctcctcctt ctcagctgct ctgttctcga cagcttcggg 60
 gaactgattc cgcagccttc caatgaagtc aatctactgg attcaaaaac aattcaaggg 120
 35 gagctgggct ggatctctta tccatcacat ggggtgggaag agatcagtg tgtggatgaa 180
 cattacacac ccatcaggac ttaccaggtg tgcaatgtca tggaccacag tcaaaaacaat 240
 tggctgagaa caaactgggt ccccggaac tcagctcaga agatttatgt ggagctcaag 300
 ttcactctac gagactgcaa tagcattcca ttgggttttag gaacttgcaa ggagacattc 360
 aacctgtact acatggagtc tgatgatgat catgggggtga aatttcgaga gcctcagttt 420
 40 acaaagattg acaccattgc agctgatgaa agtttctact aaatggatct tggggaccgt 480
 attctgaagc tcaacactga gattagagaa gtaggtcctg tcaacaagaa gggattttat 540
 ttggcatttc aagatgttgg tgettgtgtt gccttggtgt ctgtgagagt atacttcaaa 600
 aagtgcccat ttacagtga gaatctggct atgtttccag acacggtacc catggactcc 660
 cagtccctgg tggaggtttag agggctcttg gtcaacaatt ctaaggagga agatcctcca 720
 aggatgtact gcagtaacaga aggcgaatgg ctgttaccga ttggcaagtg ttcttgcaat 780
 45 gctggctatg aagaaaaggg ttttatgtgc caagcttctg gaccagggtt ctacaaggca 840
 ttggatggta atatgaagtg tgctaagtg cgcctcaca gttctactca ggaagatggg 900
 tcaatgaact gcaggtgtga gaataattac ttccgggcag acaaagaccc tccatccatg 960
 gcttgtaccc gacctccatc ttcaccaaga aatgttatct ctaatatataa cgagacctca 1020
 gttatcctgg actggagttg gcccctggag acaggaggcc ggaaagatgt taccttcaac 1080
 50 atcatatgta aaaaatgtgg gtggaatata aaacagtgtg agccatgcag cccaaatgtc 1140
 cgcttcctcc ctcgacagtt tggactcacc aacaccacgg tgacagtgac agacctctctg 1200
 gcacatacta actacacctt tgagattgat gccgttaatg ggggtgtcaga gctgagctcc 1260
 ccaccaagac agttttgctgc ggctcagcatc acaactaatc aggtgtctcc atcacctgtc 1320
 ctgacgatta agaaagatcg gacctccaga aatagcatct ctttgtcctg gcaagaacct 1380
 55 gaacatccta atgggatcat attggactac gaggtcaaat actatgaaaa gcaggaacaa 1440
 gaaacaagtt ataccattct gagggcaaga ggcacaaatg ttaccatcag tagcctcaag 1500
 cctgacacta tatacgtatt ccaaatacga gccggaacag ccgctggata tgggaacgaac 1560
 agccgcaagt ttgagtttga aactagtcca gactctttct ccatctcttg tgaaagtagc 1620
 caagtgggtca tgatcgccat ttcagcggca gtagcaatta ttctcctcac tgttgtcatc 1680
 60 tatgttttga ttgggaggtt ctgtggctat aagtcaaaac atggggcaga tgaaaaaaga 1740
 cttcattttt gcaatgggca tttaaaactt ccaggctctca ggacttatgt tgaccacat 1800
 acatatgaag accctaccca agctgttcat gaggtttgcca aggaattgga tgccaccaac 1860

	atatccattg	ataaagttgt	tggagcaggt	gaatttggag	aggtgtgcag	tggtcgctta	1920
	aaacttcctt	caaaaaaaga	gatttcagtg	gccattaaaa	ccctgaaagt	tggctacaca	1980
	gaaaagcaga	ggagagactt	cctgggagaa	gcaagcatta	tgggacagtt	tgaccacccc	2040
	aatatcattc	gactggaagg	agttgtttacc	aaaagtaagc	cagttatgat	tgtcacagaa	2100
5	tacatggaga	atgggttcctt	ggatagtttc	ctacgtaaac	acgatgccca	gtttactgtc	2160
	attcagctag	tggggatgct	tcgagggata	gcacgtggca	tgaagtacct	gtcagacatg	2220
	ggctatgttc	accgagacct	cgctgctcgg	aacatcttga	tcaacagtaa	cttgggtgtg	2280
	aaggtttctg	atttcggact	ttcgcggtgtc	ctggaggatg	accagaagc	tgcttatata	2340
	acaagaggag	ggaagatccc	aatcaggtgg	acatcaccag	aagctatagc	ctaccgcaag	2400
10	ttcacgtcag	ccagcgatgt	atggagttat	gggattgttc	tctgggaggt	gatgtcttat	2460
	ggagagagac	catactggga	gatgtccaat	caggatgtaa	ttaaagctgt	agatgagggc	2520
	tatcgactgc	caccccccat	ggactgccc	gctgccttgt	atcagctgat	gctggactgc	2580
	tggcagaaag	acaggaacaa	cagacccaag	tttgagcaga	ttgttagtat	tctggacaag	2640
	cttatccgga	atcccggcag	cctgaagatc	atcaccagtg	cagccgcaag	gccatcaaac	2700
15	cttcttctgg	accaaagcaa	tgtggatatc	ttctaccttc	gcacaacagg	tgactggctt	2760
	aatgggtgtcc	ggacagcaca	ctgcaaggaa	atcttcacgg	gcgtggagta	cagttcttgt	2820
	gacacaatag	ccaagatttc	cacagatgac	atgaaaaagg	ttgggtgtcac	cgtgggtggg	2880
	ccacagaaga	agatcatcag	tagcattaaa	gctctagaaa	cgcaatcaaa	gaatggccca	2940
20	gttcccgtgt	aaa					2953
	<210> 4						
	<211> 2784						
	<212> DNA						
25	<213> Homo sapiens						
	<300>						
	<302> ephrin A4						
	<310> XM002578						
30	<400> 4						
	atggatgaaa	aaaatacacc	aatccgaacc	taccaagtgt	gcaatgtgat	ggaaccacagc	60
	cagaataaact	ggctacgaac	tgattggatc	acccgagaag	gggctcagag	gggtgtatatt	120
	gagattaaat	tcaccttgag	ggactgcaat	agtcttcagg	gcgtcatggg	gacttgcaag	180
35	gagacgttta	acctgtacta	ctatgaatca	gacaacgaca	aagagcgttt	catcagagag	240
	aaccagtttg	tcaaaattga	caccattgct	gctgatgaga	gcttcaccca	agtggacatt	300
	ggtgacagaa	tcatagaagt	gaacacccag	atccgggatg	tagggccatt	aagcaaaaag	360
	gggttttacc	tgggttttca	ggatgtgggg	gcctgcatcg	ccctgggtatc	agtcogtgtg	420
	ttctataaaa	agtggtccact	cacagtccgc	aatctggccc	agtttcctga	caccatcaca	480
40	ggggctgata	cgtcttccct	gggtggaagt	cgaggctcct	gtgtcaacaa	ctcagaagag	540
	aaagatgtgc	caaaaatgta	ctgtggggca	gatgggtgaat	ggctgggtacc	cattggcaac	600
	tgccctatgca	acgctgggca	tgaggagcgg	agcggagaat	gccaagcttg	caaaaattgga	660
	tattacaagg	ctctctccac	ggatgccacc	tgtgccaaag	gcccaccca	cagctactct	720
	gtctgggaag	gagccacctc	gtgcacctgt	gaccgaggct	ttttcagagc	tgacaacgat	780
45	gctgcctcta	tgccctgcac	cogtccacca	tctgtcccc	tgaacttgat	ttcaaatgtc	840
	aacgagacat	ctgtgaactt	ggaatggagt	agccctcaga	atacaggtgg	ccgccaggac	900
	atttcctata	atgtggtatg	caagaaatgt	ggagctgggt	accccagcaa	gtgccgacct	960
	tgtggaagtg	gggtccacta	cacccacacg	cagaatggct	tgaagaccac	caaagtctcc	1020
	atcactgacc	tcctagctca	taccaattac	acctttgaaa	tctgggctgt	gaatggagtg	1080
50	tcctaatata	accctaacc	agaccaatca	gtttctgtca	ctgtgaccac	caaccaagca	1140
	gcaccatcat	ccattgcttt	ggctccaggct	caagatacag	tgtggcactg	tgatgaagcc	1200
	gcttggtgg	aaccagatcg	gcccattggg	gtaatcctgg	aatatgaagt	caagtattat	1260
	gagaaggatc	agaatgagcg	aagctatcgt	atagttcgga	cagctgccag	gaacacagat	1320
	atcaaaggcc	tgaaccctct	cacttcctat	gttttccacg	tgcgagccag	gacagcagct	1380
55	ggctatggag	acttcagtga	gcccttggag	gttacaacca	acacagtgcc	ttcccggatc	1440
	attggagatg	gggctaactc	cacagtcctt	ctgtgtctct	tctcgggcag	tgtggtgtct	1500
	gtggtaattc	tcattgcagc	ttttgtcatc	agccggagac	ggagtaaata	cagtaaagcc	1560
	aaacaagaag	cggatgaaga	gaaacatttg	aatcaagggt	taagaacata	tgtggacccc	1620
	tttacgtacg	aagatcccaa	ccaagcagtg	cgagagtttg	ccaaagaaat	tgacgcacct	1680
60	tgcatthaaga	ttgaaaaagt	tataggaggt	ggtgaatttg	gtgaggtatg	cagtgggcgt	1740
	ctcaaagtgc	ctggcaagag	agagatctgt	gtggctatca	agactctgaa	agctgggtat	1800
	acagacaaac	agaggagaga	cttctctgagt	gaggccagca	tcatgggaca	gtttgacctt	1860

	ccgaacatca	ttcacttggga	aggcgtgggtc	actaaatgta	aaccagtaat	gatcataaca	1920
	gagtacatgg	agaatgggtc	cttgggatgca	ttcctcagga	aaaatgatgg	cagattttaca	1980
	gtcattcagc	tgggtgggcat	gcttcgtggc	attgggtctg	ggatgaagta	tttatctgat	2040
	atgagctatg	tgcattcgtga	tctggccgca	cggaaacatcc	tgggtgaacag	caacttgggtc	2100
5	tgcaaagtgt	ctgatttttgg	catgtcccga	gtgcttgagg	atgatccgga	agcagcttac	2160
	accaccaggg	gtggcaagat	tcctatccgg	tggactgcgc	cagaagcaat	tgcttatcgt	2220
	aaattcacat	cagcaagtga	tgtatggagc	tatggaatcg	ttatgtggga	agtgatgtcg	2280
	tacggggaga	ggccctattg	ggatatgtcc	aatcaagatg	tgattaaagc	cattgaggaa	2340
	ggctatcggg	tacccccctcc	aatggactgc	cccattgcgc	tccaccagct	gatgctagac	2400
10	tgctggcaga	aggagaggag	cgacaggcct	aaatttgggc	agattgtcaa	catgttggac	2460
	aaactcatcc	gcaaccccaa	cagcttgaag	aggacaggga	cggagagctc	cagacctaac	2520
	actgccttgt	tggatccaag	ctccccctgaa	ttctctgctg	tggatatcagt	gggcgatttg	2580
	ctccaggcca	ttaaaatgga	ccggtataag	gataacttca	cagctgctgg	ttataaccaca	2640
	ctagaggctg	tgggtgcacgt	gaaccaggag	gacctggcaa	gaattggtat	cacagccatc	2700
15	acgcaccaga	ataagatttt	gagcagtgct	caggcaatgc	gaacccaaat	gcagcagatg	2760
	cacggcgaaa	tgggttcccgt	ctga				2784
	<210> 5						
20	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> ephrin A7						
	<310> XM004485						
	<400> 5						
30	atggttttttc	aaactcggta	cccttcatgg	attatttttat	gctacatctg	gctgctccgc	60
	tttgcacaca	caggggagggc	gcagggtgcg	aaggaagtac	tactgctgga	ttctaaagca	120
	caacaaacag	agttggagtg	gatttctctc	ccaccaatg	ggtgggaaga	aattagtggg	180
	ttggtatgaga	actatacccc	gatacgaaca	taccaggtgt	gccaaagtcat	ggagcccaac	240
	caaaacaact	ggctgcggac	taactggatt	tccaaaggca	atgcacaaag	gattttttgta	300
	gaattgaaat	tcaccctgag	ggattgtaac	agtcttctctg	gagtactggg	aacttgcaag	360
35	gaaacatttta	atttgtacta	ttatgaaaca	gactatgaca	ctggcaggaa	tataagagaa	420
	aacctctatg	taaaaaataga	caccattgct	gcagatgaaa	gttttaccca	aggtgacctt	480
	ggtgaaagaa	agatgaagct	taacactgag	gtgagagaga	ttggaccttt	gtccaaaaag	540
	ggattctatc	ttgcctttca	ggatgtaggg	gcttgcatag	ctttgggttc	tgtcaaagtg	600
	tactacaaga	agtgtctggc	cattattgag	aacttagcta	tctttccaga	tacagtgact	660
40	ggttcagaat	tttctctctt	agtcgaggtt	cgagggacat	gtgtcagcag	tgcaaggaa	720
	gaagcggaaa	acgccccccag	gatgcactgc	agtgcagaag	gagaatgggt	agtgcccat	780
	ggaaaatgta	tctgcaaagc	aggctaccag	caaaaaggag	acacttgtga	accctgtggc	840
	cgtgggttct	acaagtcttc	ctctcaagat	cttcagtgtc	ctcgttgtcc	aactcacagt	900
	ttttctgata	aagaaggctc	ctccagatgt	gattgtgaag	atgggtatta	cagggtccca	960
45	tctgaccacac	catacgttgc	atgcacaagg	cctccatctg	caccacagaa	cctcattttc	1020
	aacatcaacc	aaaccacagt	aagtttggaa	tggagtccct	ctgcagacaa	tgggggaaga	1080
	aacgatgtga	cctacagaat	attgtgtaag	cgggtgcagt	gggagcaggg	cgaatgtgtt	1140
	ccctgtggga	gtaacatttg	atacatgccc	cagcagactg	gattagagga	taactatgtc	1200
	actgtctatg	aaactgtagc	ccacgctaag	tatacttttg	aagttgaagc	tgtaaaatga	1260
50	gtttctgact	taagccgata	ccagaggctc	tttctgctg	tcagtatcac	cactgggtcaa	1320
	gcagctccct	cgcaagtgag	tggagttaat	aaggagagag	tactgcagcg	gagtgtcgag	1380
	ctttcctggc	aggaaccaga	gcatcccaat	ggagtcatca	cagaatatga	aatcaagtat	1440
	tacgagaaag	atcaaaggga	acggacctac	tcaacagtaa	aaaccaagtc	tacttcagcc	1500
	tccattaata	atctgaaacc	aggaaacagt	tatgttttcc	agattcgggc	ttttactgct	1560
55	gctggttatg	gaaattacag	tcccagactt	gatgttgcta	cactagagga	agctacaggt	1620
	aaaatgtttg	aagctacagc	tgtctccagt	gaacagaatc	ctgttattat	cattgctgtg	1680
	gttgcgttag	ctgggacct	cattttgggtg	ttcatgggtc	ttggcttcat	cattggggaga	1740
	aggcactgtg	gttatagcaa	agctgaccaa	gaaggcgatg	aagagcttta	ctttcatttt	1800
	aaatttccag	gcacccaaaac	ctacattgac	cctgaaacct	atgaggacct	aaatagagct	1860
60	gtccatcaat	tcgccaagga	gctagatgcc	tcctgtatta	aaattgagcg	tgtgattggg	1920
	gcaggagaat	tcggtgaagt	ctgcagtggc	cgtttgaaac	ttccagggaa	aagagatgtt	1980
	gcagtagcca	taaaaaccct	gaaagttggg	tacacagaaa	aacaaaggag	agactttttg	2040

	tgtgaagcaa	gcatcatggg	gcagtttgac	cacccaaatg	ttgtccattt	ggaagggggt	2100
	gttacaagag	ggaaaccagt	catgatagta	atagagttca	tggaaaatgg	agccctagat	2160
	gcattttctca	ggaaacatga	tgggcaattt	acagtcattc	agttagtagg	aatgctgaga	2220
	ggaattgctg	ctggaatgag	atattttggct	gatatgggat	atgttcacag	ggaccttgca	2280
5	gctcgcaata	ttcttgtcaa	cagcaatctc	gtttgtaaag	tgtcagattt	tggcctgtcc	2340
	cgagttatag	aggatgatcc	agaagctgtc	tatacaacta	ctgggtggaaa	aattccagta	2400
	aggtggacag	cacccgaagc	catccagtac	cggaaattca	catcagccag	tgatgtatgg	2460
	agctatggaa	tagtcatgtg	ggaagttatg	tcttatggag	aaagacctta	ttggggacatg	2520
10	tcaaatacaag	atgtttataaa	agcaatagaa	gaagggttatc	gtttaccagc	acccatggac	2580
	tgcccagctg	gccttcacca	gctaattgtt	gattgtttggc	aaaaggagcg	tgctgaaagg	2640
	ccaaaatttg	aacagatagt	tgggaattcta	gacaaaatga	ttcgaaaccc	aaatagtctg	2700
	aaaactcccc	tgggaacttg	tagtagggcca	ataagccctc	ttctggatca	aaacactcct	2760
	gatttcacta	cctttttgttc	agttggagaa	tggctacaag	ctattaagat	ggaaagatat	2820
	aaagataatt	tcacggcagc	tggctacaat	tcccttgaat	cagtagccag	gatgactatt	2880
15	gaggatgtga	tgagtttagg	gatcacactg	gttggtcatc	aaaagaaaat	catgagcagc	2940
	attcagacta	tgagagcaca	aatgctacat	ttacatggaa	ctggcattca	agtgtga	2997
	<210> 6						
20	<211> 3217						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
25	<302> ephrin A8						
	<310> XM001921						
	<400> 6						
30	ncbsncvwr	mdnctdrtn	nmstrotrst	tanmymmsar	chbmdrtnc	tdstrotrgn	60
	mstmmtanmy	rmtsndhstr	ycbardasna	stagnbankg	rahcsmdatv	washtmantt	120
	hdbbrandnkb	arggnbankh	msansahar	tntanmycsm	bmrnarnvndn	tnhmsansha	180
	hamrnaaccs	snmvrsmnga	tggccccgcg	cggggccgcg	ctgccccctg	cgctctgggt	240
	cgtcacggcc	gcggcggcgg	cggccacctg	cgtgtccgcg	gcgcgcggcg	aagtgaattt	300
	gctggacacg	tcgaccatcc	acggggactg	gggctggctc	acgtatccgg	ctcatgggtg	360
35	ggactccatc	aacgaggtgg	acgagtcctt	ccagcccatc	cacacgtacc	aggtttgcaa	420
	cgctcatgagc	cccaaccaga	acaactggct	gcgcacgagc	tgggtcccc	gagacggcgc	480
	cgggcgcgtc	tatgctgaga	tcaagtttac	cctgcgcgac	tgcaacagca	tgctgggtgt	540
	gctgggcacc	tgcaaggaga	ccttcaacct	ctactacctg	gagtcggacc	gcgacctggg	600
	ggccagcaca	caagaaagcc	agttcctcaa	aatcgacacc	attgcggccg	acgagagctt	660
40	cacaggtgcc	gaccttggtg	tgcggcgtct	caagctcaac	acggaggtgc	gcagtgtggg	720
	tccccctcagc	aagcgcggct	tctacctggc	cttcaggagc	ataggtgcct	gcctggccat	780
	cctctctctc	cgcactact	ataagaagtg	ccctgccatg	gtgcgcaatc	tggctgcctt	840
	ctcggaggca	gtgacggggg	ccgactcgtc	ctcactgggtg	gaggtgaggg	gccagtgcgt	900
	gcgcgactca	gaggagcggg	acacacccaa	gatgtactgc	agcgcggagg	gcgagtggct	960
45	cgtgcccata	ggcaaatgcg	tgtgcagtgc	cggctacgag	gagcggcggg	atgcctgtgt	1020
	ggcctgtgag	ctgggcttct	acaagtcagc	ccctggggac	cagctgtgtg	cccgtgccc	1080
	tccccacagc	cactccgcag	ctccagccgc	ccaagcctgc	cactgtgacc	tcagctacta	1140
	ccgtgcagcc	ctggacccgc	cgtcctcagc	ctgcacccgg	ccaccctcgg	caccagtga	1200
	cctgatctcc	agtgtgaatg	ggacatcagt	gactctggag	tgggccccct	ccctggaccc	1260
50	aggtggccgc	agtgcacatc	cttacaatgc	cgtgtgcgcg	cgctgcccc	gggcactgag	1320
	ccgctgcgag	gcatgtggga	gcggcaccgc	ctttgtgccc	cagcagacaa	gcctggtgca	1380
	ggccagccctg	ctgggtggcca	acctgctggc	ccacatgaac	tactccttct	ggatcgaggc	1440
	cgtcaatggc	gtgtccgacc	tgagccccga	gccccgcggg	gcccgtgtgg	tcaacatcac	1500
	cacgaaccag	gcagccccgt	cccaggtggt	ggtgatccgt	caagagcggg	cggggcagac	1560
55	cagcgtctcg	ctgctgtggc	aggagccgca	gcagccgaac	ggcatcatcc	tggagtatga	1620
	gatcaagtac	tacgagaagg	acaaggagat	gcagagctac	tccaccctca	aggccgtcac	1680
	caccagagcc	accgtctccg	gcctcaagcc	gggcacccgc	tacgtgttcc	aggtccgagc	1740
	ccgcacctca	gcaggctgtg	gccgcttcag	ccaggccatg	gaggtggaga	ccgggaaacc	1800
	ccggccccgc	tatgacacca	ggaccattgt	ctggatctgc	ctgacgctca	tcacgggcct	1860
60	ggtggtgctt	ctgctcctgc	tcatctgcaa	gaagaggcac	tgtggctaca	gcaaggcctt	1920
	ccaggactcg	gacgaggaga	agatgcacta	tcagaatgga	caggcacccc	cactgtcctt	1980
	cctgcctctg	catcaccccc	cgggaaagct	cccagagccc	cagttctatg	cggaaaccca	2040

```

cacctacgag gagccaggcc gggcgggcgg cagtttccact cgggagatcg aggcctctag 2100
gatccacatc gagaaaatca tcggctcttg agactccggg gaagtctgct acgggagggt 2160
gcgggtgcca gggcagcggg atgtgcccg ggccatcaag gccctcaaag ccggctacac 2220
ggagagacag aggcgggact tcctgagcga ggcgtccatc atggggcaat tcgaccatcc 2280
5 caacatcatc cgcctcgagg gtgtcgtcac ccgtggccgc ctggcaatga ttgtgactga 2340
gtacatggag aacggctctc tggacacctt cctgaggacc caccgacggg agttcaccat 2400
catgcagctg gtgggcatgc tgagaggagt ggggtgccgg atgcgctacc tctcagacct 2460
gggctatgtc caccgagacc tggccgcccg caacgtcctg gttgacagca acctgggtctg 2520
caaggtgtct gacttcgggc tctcacgggt gctggaggac gaccggatg ctgcctacac 2580
10 caccacgggc ggggaagatcc ccatccgctg gacggcccca gaggccatcg ccttccgcac 2640
cttctcctcg gccagcgacg tgtggagctt cggcgtgggt atgtgggagg tgctggccta 2700
tggggagcgg ccctactgga acatgaccaa ccgggatgtc atcagctctg tggaggaggg 2760
gtaccgcctg ccgcaccca tgggctgccc ccacgccctg caccagctca tgctcgactg 2820
ttggcacaag gaccgggcgc agcggcctcg cttctcccag attgtcagtg tcctcgatgc 2880
15 gctcatccgc agccctgaga gtctcagggc caccgccaca gtcagcagg gcccaccccc 2940
tgccctcgct cggagctgct ttgacctccg agggggcagc ggtggcggtg ggggcctcac 3000
cgtgggggac tggctggact ccatccgcac gggccgggtac cgagaccact tcgctgcggg 3060
cggatactcc tctctgggca tgggtgctac catgaacgcc caggacgtgc gcgccctggg 3120
catcacctc atggggccacc agaagaagat cctgggcagc attcagaoca tgcgggcccc 3180
20 gctgaccagc acccaggggc ccgcgccgca cctctga 3217

```

<210> 7

<211> 1497

25 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<308> U83508

30

<300>

<302> angiopoietin 2

<310> U83508

35 <400> 7

```

atgacagttt tcctttcctt tgctttcctc gctgccatto tgactcacat aggggtgcagc 60
aatcagcgcc gaagtccaga aaacagtggg agaagatata accggattca acatggggaa 120
tgtgcctaca ctttcattct tccagaacac gatggcaact gtcgtgagag tacgacagac 180
cagtacaaca caaacgctct gcagagagat gctccacacg tggaaccgga tttctcttcc 240
40 cagaaacttc aacatctgga acatgtgatg gaaaattata ctcagtgggt gcaaaaaactt 300
gagaattaca ttgtggaaaa catgaagtgc gagatggccc agatacagca gaatgcagtt 360
cagaaccaca cggctaccat gctggagata ggaaccagcc tcctctctca gactgcagag 420
cagaccagaa agctgacaga tgttgagacc caggactacta atcaaaacttc tcgacttgag 480
atcacagctgc tggagaattc attatccacc tacaagctag agaagcaact tcttcaacag 540
45 acaaatgaaa tcttgaagat ccatgaaaaa aacagtttat tagaacataa aatccttagaa 600
atggaaggaa aacacaaggga agagttggac acctaaagg aagagaaaga gaaccttcaa 660
ggcttggtta ctctgcaaac atatataatc caggagctgg aaaagcaatt aaacagagct 720
accaccaaca acagtgtcct tcagaagcag caactggagc tgatggacac agtccacaac 780
cttgtcaatc tttgactaa agaaggtgtt ttactaaagg gaggaaaaag agaggaagag 840
50 aaaccattta gagactgtgc agatgtatat caagctgggt ttaataaaaag tggaatctac 900
actatttata ttaataatat gccagaaccc aaaaagggtg tttgcaatat ggatgtcaat 960
gggggagggt ggactgtaat acaacatcgt gaagatggaa gtctagattt ccaaaggagg 1020
tggaaggaa ataaaaatggg ttttgaaat ccctccgggt aatattggct ggggaatgag 1080
tttatttttg ccattaccag tcagaggcag tacatgctaa gaattgagtt aatggactgg 1140
55 gaagggaacc gagcctattc acagtatgac agattccaca taggaaatga aaagcaaac 1200
tataggttgt atttaaaagg tcacactggg acagcaggaa aacagagcag cctgatctta 1260
cacgggtgctg atttcagcac taaagatgct agaatgaca actgtatgtg caaatgtgcc 1320
ctcatgttaa caggaggatg gtggtttgat gcttgtggcc cctccaatct aaatggaatg 1380
ttctatactg cgggacaaaa ccatggaaaa ctgaatggga taaagtggca ctacttcaaa 1440
60 gggcccagtt actccttacg ttccacaact atgatgatto gacctttaga tttttga 1497

```


<210> 8
 <211> 3417
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5

<300>
 <310> XM001924

10

<300>
 <302> Tie1

<400> 8
 atggtctggc ggggtgcccc tttcttggctc cccatcctct tcttggttcc tcatgtgggc 60
 gcggcggtgg acctgacgct gctggccaac ctgcggctca cggaccccc gcgcttcttc 120
 15 ctgacttggc tgtctgggga ggccggggcg gggaggggct cggacgcctg gggcccgccc 180
 ctgctgctgg agaaggacga ccgtatcgctg cgcaccccg cggggccacc cctgcgcctg 240
 gcgcgcaacg gttcgcacca ggtcacgctt cgcggcttct ccaagccctc ggacctcgtg 300
 ggcgtcttct cctgcgtggg cgggtgctggg gcgcggcgca cgcgcgtcat ctacgtgcac 360
 aacagccctg gagccacact gcttccagac aaggctcacac acactgtgaa caaagggtgac 420
 20 accgtgttac tttctgcacg tgtgcacaag gagaagcaga cagacgtgat ctggaagagc 480
 aacggatcct acttctacac cctggactgg catgaagccc aggatgggag gtctctgctg 540
 cagctcccaa atgtgcagcc accatcgagc ggcattctaca gtgccactta cctggaagcc 600
 agccccctgg gcagcgctt ctttcggctc atcgtgcggg gttgtggggc tgggcgctgg 660
 gggccaggct gtaccaagga gtgccagggt tgcctacatg gaggtgtctg ccacgacct 720
 25 gacggcgaat gtgtatgccc ccctggcttc actggcacc cgtgtgaaca ggctgcaga 780
 gagggccggt ttgggcagag ctgccaggag cagtggccag gcataatcagg ctgccggggc 840
 ctacacttct gctcccaga cccctatggc tgcctctgtg gatctggctg gagaggagc 900
 cagtccaag aagcttgtgc ccctggctcat tttggggctg attgccgact ccagtgccag 960
 tgtcagaatg gtggcacttg tgaccgggtt agtggttgtg tctgccccctc tgggtggcat 1020
 30 ggagtgcact gtgagaagtc agaccggatc cccagatcc tcaacatggc ctcagaactg 1080
 gagttcaact tagagacgat gcccggatc aactgtgcag ctgcagggaa ccccttcccc 1140
 gtgcggggca tgactgtaac acgcaagcca gacggcactg tgctcctgtc caccaaggcc 1200
 attgtggagc cagagaagac cacagctgag ttcgaggtgc cccgcttggg tcttgccgac 1260
 agtggttctt gggagtgcgc tgtgtccaca tctggcgggc aagacagccg gcgcttcaag 1320
 35 gtcaatgtga aagtgcctcc cgtgcccctg gctgcacctc ggctcctgac caagcagagc 1380
 cgccagcttg tggctctccc gctgggtctc tctctctggg atggacccat ctccactgtc 1440
 cgcttgcact accggcccca ggacagtacc atggactggg cgaccattgt ggtggacccc 1500
 agtgagaacg tgactgtaac gaacctgagg ccaaagacag gatacagtgt tctgtgtgac 1560
 ctgagccggc caggggaagg aggagagggg gcctgggggc ctcccacct catgaccaca 1620
 40 gactgtcctg agcctttgtt gcagccgtgg ttggagggct ggcattgtga aggcactgac 1680
 cggctgcgag tgagctgggt cttgcccttg gtgcccgggc cactggtggg cgacggtttc 1740
 ctgctgcgcc tgtgggacgg gacacggggg caggagcggc gggagaacct ctcatcccc 1800
 caggcccgca ctgccctcct gacgggactc acgctctggc cccactacca gctggatgtg 1860
 cagctctacc actggccccc cctggccccc ctgcacacgt gcttctgccc 1920
 45 cccagtgggc ctccagcccc ccgacacctc caccgcccagg cctctcaga ctccgagatc 1980
 cagctgacat ggaagcacc ccgaggtctct cctggggcaa tatccaagta cgttgtggag 2040
 gtgcagggtg ctgggggtgc aggagaccca ctgtggatag acgtggacag gcctgaggag 2100
 acaagacca tcatccgtgg cctcaacgcc agcagcgct acctcttccg catgcgggcc 2160
 agcattcagg ggctcgggga ctggagcaac acagtagaag agtccaccct gggcaacggg 2220
 50 ctgcaggctg agggccagtg ccaagagagc cgggacgtg aagagggcct ggcacagcag 2280
 ctgatacctg cggtgggtgg ctccgtgtct gccacctgcc tcaacctcct ggctgcctt 2340
 ttaacctggt tgtgcatccg cagaagctgc ctgcatcgga gacgcacctt cacctaccag 2400
 tcaggctcgg gcgaggagac catcctgcag ttcagctcag ggaccttgac acttaccogg 2460
 cggccaaaac tgcagcccga gcccctgagc taccagtgct tagagtggga ggacatcacc 2520
 55 tttgaggacc tcatcgggga ggggaacttc ggcacaggtc tccgggcat gatcaagaag 2580
 gacgggctga agctgaacgc agccatcaaa agtctgaaag agtatgcctc tgaaaatgac 2640
 catcgtgact ttgctgggga actggaagtt ctgtgcaaat tggggcatca cccaacatc 2700
 atcaacctcc tgggggcctg taagaaccga ggttacttgt atatcgctat tgaatatgcc 2760
 ccctacggga acctgctaga ttttctgcgg aaaagccggg tcttagagac tgaccagct 2820
 60 tttgctcgag agcatgggac agcctctacc cttagctccc ggcagctgct gcgtttcgcc 2880
 agtgatgcgg ccaatggcat gcagtacctg agtgagaagc agttcatcca caggacctg 2940
 gctgcccggg atgtgctggg cggagagaac ctggcctcca agattgcaga cttcggcctt 3000

5 tctcgggggag aggaggttta tgtgaagaag acgatggggc gtctccctgt gcgctggatg 3060
 gccattgagt ccctgaacta cagtgtctat accaccaaga gtgatgtctg gtcccttgga 3120
 gtccctctttt gggagatagt gagccttgga ggtacaccct actgtggcat gacctgtgcc 3180
 gagctctatg aaaagctgcc ccagggttac cgcattggagc agcctcgaaa ctgtgacgat 3240
 gaagtgtacg agctgatgcg tcagtgtctg cgggaccgtc cctatgagcg accccctttt 3300
 gccagattg cgctacagct aggcgcgatg ctggaagcca ggaaggccta tgtgaacatg 3360
 tcgctgtttg agaacttcac ttacgcgggc attgatgcca cagctgagga ggccctga 3417

10 <210> 9
 <211> 3375
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> TEK
 <310> L06139

20 <400> 9
 atggactctt tagccagctt agttctctgt ggagtcagct tgctcccttc tggaaactgtg 60
 gaagtgcca tggacttgat cttgatcaat tccctacctc ttgtatctga tgctgaaaca 120
 tctctcacct gcattgcctc tgggtggcgc ccccatgagc ccatcaccat aggaaggac 180
 tttgaagcct taatgaacca gcaccaggat ccgctggaag ttaactcaaga tgtgaccaga 240
 gaatgggcta aaaaagttgt ttggaagaga gaaaaggcta gtaagatcaa tgggtgcttat 300
 25 ttctgtgaag ggcgagttcg aggagaggca atcaggatac gaaccatgaa gatgctgcaa 360
 caagcttcct tcctaccagc tactttaact atgactgtgg acaagggaga taacgtgaac 420
 atatctttca aaaaggtatt gattaaagaa gaagatgcag tgatttacia aaatgggttc 480
 ttcatccatt cagtgcctcg gcatgaagta cctgatattc tagaagtaca cctgcctcat 540
 gctcagcccc aggatgctgg agtgtactcg gccaggata taggaggaaa cctcttcacc 600
 30 tcggccttca ccaggctgat agtccggaga tgtgaagccc agaagtgggg acctgaatgc 660
 aaccatctct gtactgcttg tatgaacaat ggtgtctgcc atgaagatac tggagaatgc 720
 atttgcccct ctgggtttat gggaaggacg tgtgagaagg cttgtgaact gcacacgttt 780
 ggcagaaact gtaagaaaag gtgcagtggc caaggggat gcaagtccta tgtgttctgt 840
 ctccctgacc cctatgggtg ttccctgtgc ccaggctgga aggtctgca gtgcaatgaa 900
 35 gcatgccacc ctggttttta cgggccagat tgtaagctta ggtgcagctg caacaatggg 960
 gagatgtgtg atcgcttcca aggatgtctc tgctctccag gatggcagg gctccagtgt 1020
 gagagagaag gcataccgag gatgacccca aagatagtgg atttgccaga tcatatagaa 1080
 gtaaacagtg gtaaatttaa tcccatttgc aaagcttctg gctggccgct acctactaat 1140
 gaagaaatga cctgggtgaa gccggtggg acagtgtcc atccaaaaga ctttaacct 1200
 40 acggatcatt tctcagtagc catattcacc atccaccgga tccctccccc tgactcagga 1260
 gtttgggtct gcagtgtgaa cacagtggct gggatgggtg aaaagccctt caacatttct 1320
 gttaaagttc ttccaaagcc cctgaatgcc ccaaactgta ttgacactgg acataacttt 1380
 gctgtcatca acatcagctc tgagccttac tttggggatg gaccaatcaa atccaagaag 1440
 ctctctataca aaccggttaa tcactatgag gcttggcaac atattcaagt gacaaatgag 1500
 45 attgttacac tcaactattt ggaacctcgg acagaatatg aactctgtgt gcaactgttc 1560
 cgtcgtggag aggggtgggga agggcatcct ggacctgtga gacgtttcac aacagcttct 1620
 atcggaactcc ctccctcaaag aggtctaaat ctccctgccta aaagtcagac cactctaaat 1680
 ttgacctggc aaccaatatt tccaagctcg gaagatgact tttatgttga agtgagaga 1740
 aggtctgtgc aaaaaagtga tcagcagaat attaaagttc caggcaactt gacttcggtg 1800
 50 ctacttaaca acttacatcc cagggagcag tacgtggctc gagctagagt caacaccaag 1860
 gccagggggg aatggagtga agatctcact gcttggacc ctttagtgcac ttctcctcct 1920
 caaccagaaa acatcaagat ttccaacatt acacactcct cggctgtgat ttcttggaca 1980
 atattggatg gctattctat ttcttctatt actatccgtt acaagggttca aggcaagaat 2040
 gaagaccagc acgttgatgt gaagataaag aatgccacca tcatcagta tcagctcaag 2100
 55 ggcttagagc ctgaaacagc ataccaggtg gacatttttg cagagaacaa catagggtca 2160
 agcaacccag ccttttctca tgaactgggt accctcccag aatctcaagc accagcgac 2220
 ctoggagggg ggaagatgct gcttatagcc atccttggct ctgctggaat gacctgcctg 2280
 actgtgctgt tggcctttct gatcatattg caattgaaga gggcaaatgt gcaaaggaga 2340
 atggcccaag ccttccaaaa cgtgagggaa gaaccagctg tgcagttcaa ctcagggact 2400
 60 ctggccctaa acaggaaggt caaaaacaac ccagatccta caatttatcc agtgcttgac 2460
 tggaatgaca tcaaatttca agatgtgatt ggggagggca attttggcca agttcttaag 2520
 gcgcgcacatc agaaggatgg gttacggatg gatgctgcca tcaaaagaat gaaagaatat 2580

5 gcctccaaag atgatcacag ggactttgca ggagaactgg aagttctttg taaacttggg 2640
 caccatccaa acatcatcaa tctcttagga gcatgtgaac atcgaggcta cttgtacctg 2700
 gccattgagt acgcgcccc a tggaaacctt ctggacttcc ttcgcaagag ccgtgtgctg 2760
 gagacggacc cagcatttgc cattgccaat agcacgcgct ccacactgtc ctcccagcag 2820
 5 ctcccttcaact tcgctgccga cgtggcccg ggcatggact acttgagcca aaaacagtgt 2880
 atccacaggg atctggctgc cagaaacatt ttagttgggtg aaaactatgt ggcaaaaata 2940
 gcagattttg gattgtcccg aggtcaagag gtgtacgtga aaaagacaat gggaaggctc 3000
 ccagtgcgct ggatggccat cgagtcactg aattacagtg tgtacacaac caacagtgat 3060
 gtatggctct atggtgtgtt actatgggag attgttagct taggaggcac accctactgc 3120
 10 gggatgactt gtgcagaact ctacgagaag ctgccccagg gctacagact ggagaagccc 3180
 ctgaactgtg atgatgaggt gtatgatcta atgagacaat gctggcggga gaagccttat 3240
 gagaggccat catttgccca gatattgggtg tccttaaca gaatgttaga ggagcgaaag 3300
 acctacgtga ataccacgct ttatgagaag ttactttatg caggaattga ctgttctgct 3360
 15 gaagaagcgg cctag 3375

<210> 10
 <211> 2409
 <212> DNA
 20 <213> Homo sapiens
 <300>
 <300>
 25 <302> beta5 integrin
 <310> X53002
 <400> 10

30 ncbsncvwra tgccgcgggc cccggcgccg ctgtacgcct gcctcctggg gctctgcgcg 60
 ctccctgcccc ggctcgcagg tctcaacata tgcactagtg gaagtgccac ctcatgtgaa 120
 gaatgtctgc taatccaccc aaaatgtgcc tgggtgctcca aagaggactt cgggaagccc 180
 cgggtccatca cctctcggtg tgatctgagg gcaaaccttg tcaaaaatgg ctgtggaggt 240
 gagatagaga gccagccag cagcttccat gtccctgagg gcctgcccct cagcagcaag 300
 ggttcgggct ctgcaggctg ggacgtcatt cagatgacac cacaggagat tgccgtgaac 360
 35 ctccggcccc gtgacaagac caccttccag ctacaggctt gccagggtga ggactatcct 420
 gtggacctgt actacctgat ggacctctcc ctgtccatga aggatgactt ggacaatatc 480
 cggagcctgg gcaccaaact cggcgaggag atgaggaagc tcaccagcaa cttccggttg 540
 ggatttgggt cttttgttga taaggacatc tctcttttct cctacacggc accgaggtac 600
 cagaccaatc cgtgcattgg ttacaagttg ttcccaaatt gcgtcccctc ctttgggttc 660
 40 cgccatctgc tgccctctcac agacagagtg gacagcttca atgaggaagt tcggaaacag 720
 aggggtgtccc ggaaccgaga tgcccctgag gggggctttg atgcagtact ccaggcagcc 780
 gtctgcaagg agaagattgg ctggcgaaag gatgcactgc atttgctggg gtacacaaca 840
 gatgatgtgc ccacatcgc attggatgga aaattgggag gcctggtgca gccacacgat 900
 ggccagtgcc acctgaacga ggccaacgag tacacagcat ccaaccgat ggactatcca 960
 45 tcccttgccct tgcttggaaga gaaattggca gagaacaaca tcaacctcat ctttgcagtg 1020
 acaaaaaaacc atttatatgct gtacaagaat ttacagccc tgataacctg aacaacggtg 1080
 gagatttttag atggagactc caaaaatatt attcaactga ttattaatgc atacaatagt 1140
 atccgggtcta aagtggagtt gtcagtctgg gatcagcctg aggatcttaa tctcttcttt 1200
 actgctacct gccaaagatgg ggtatcctat cctgggtcaga ggaagtgtga gggctctgaag 1260
 50 attgggggaca cggcatcttt tgaagtatca ttggaggccc gaagctgtcc cagcagacac 1320
 acggagcatg tgtttgccct gcggccgggtg ggattccggg acagcctgga ggtgggggtc 1380
 acctacaact gcacgtgcgg ctgcagcgtg gggctggaac ccaacagcgc caggtgcaac 1440
 gggagcggga cctatgtctg cggcctgtgt gagtgcagcc ccggctacct gggcaccagg 1500
 tgcgagtgcc aggatgggga gaaccagagc gtgtaccaga acctgtgccc ggaggcagag 1560
 55 ggcaagccac tgtgcagcgg gcgtggggac tgcagctgca accagtgtct ctgcttcgag 1620
 agcgagtttg gcaagatcta tgggcctttc tgtgagtgcg acaacttctc ctgtgccagg 1680
 aacaagggg tccctctgctc aggcctggc gagtgtcact gcgggggaatg caagtgccat 1740
 gcagggttaca tcgggggacaa ctgtaactgc tcgacagaca tcagcacatg ccggggcaga 1800
 gatggccaga tctgcagcga gcgtgggcac tgtctctgtg ggcagtgcc atgcacggag 1860
 60 ccgggggacct ttggggagat gtgtgagaag tgccccacct gcccggtatg atgcagacc 1920
 aagagagatt gcgtcgagt cctgctgctc cactctggga aacctgacaa ccagacctgc 1980
 cacagcctat gcagggatga ggtgatcaca tgggtggaca ccacgtgaa agatgaccag 2040

gaggctgtgc tatgtttcta caaaaccgcc aaggactgcg tcatgatgtt cacctatgtg 2100
 gagctcccca gtgggaagtc caacctgacc gtctcaggg agccagagtg tggaaacacc 2160
 cccaacgcc tgaccatcct cctgggtgtg gtcggtagca tcctccttgt tgggcttgca 2220
 ctctgtggcta tctggaagct gcttgtcacc atccacgacc ggaggagggt tgc aaagtgtt 2280
 5 cagagcgagc gatccagggc ccgctatgaa atggcttcaa atccattata cagaaagcct 2340
 atctccacgc acactgtgga cttcaccttc aacaagttca acaaatccta caatggcact 2400
 gtggactga 2409

10 <210> 11
 <211> 2367
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> beta3 integrin
 <310> NM000212

20 <400> 11
 atgcgagcgc ggccgcggcc ccggccgctc tgggcgactg tgctggcgct gggggcgctg 60
 gcgggcgctg gcgtaggagg gcccaacatc tgtaccacgc gaggtgtgag ctcttgccag 120
 cagtgcctgg ctgtgagccc catgtgtgcc tgggtgctctg atgagggcct gcctctgggc 180
 tcacctcgct gtgacctgaa ggagaatctg ctgaaggata actgtgcccc agaatccatc 240
 gagttcccag tgagttaggc ccgagtaacta gaggacaggc ccctcagcga caagggtctc 300
 25 ggagacagct cccagggtcac tcaagtcagt ccccagagga ttgcaactcc gctccggcca 360
 gatgattcga agaattttctc catccaagtg cggcagggtg aggattaccc tgtggacatc 420
 tactacttga tggacctgtc ttactccatg aaggatgac tgtggagcat ccagaacctg 480
 ggtaccaagc tggccaccca gatgcgaaag ctaccagta acctgcggat tggcttcggg 540
 gcattttgtg acaagcctgt gtcaccatac atgtatatct cccaccaga ggccctcgaa 600
 30 aacccctgct atgatatgaa gaccacctgc ttgcccattg ttggctacaa acacgtgctg 660
 acgctaactg accagggtgac ccgcttcaat gaggaagtga agaagcagag tgtgtcacgg 720
 aaccgagatg ccccagaggg tggctttgat gccatcatgc aggtacagc ctgtgatgaa 780
 aagattggct ggaggaatga tgcacccac ttgctgggtg ttaccactga tgccaagact 840
 catatagcat tggacggaag gctggcaggc attgtccagc ctaatgacgg gcagtgtcat 900
 35 gttggtagtg acaatcatta ctctgcctcc actaccatgg attatccctc tttggggctg 960
 atgactgaga agctatccca gaaaaacatc aatttgatct ttgcagtgac tgaaaatgta 1020
 gtcaatctct atcagaacta tagtgagctc atcccaggga ccacagttgg ggttctgtcc 1080
 atggattcca gcaatgtcct ccagctcatt gttgatgctt atgggaaaat ccgttctaaa 1140
 gtagagctgg aagtgcgtga cctccctgaa gagttgtctc tatccttcaa tgccacctgc 1200
 40 ctcaacaatg aggtcatccc tggcctcaag tcttgatagg gactcaagat tggagacacg 1260
 gtgagcttca gcattgaggc caagggtgcga ggctgtcccc aggagaagga gaagtccttt 1320
 accataaagc ccgtggggctt caaggacagc ctgatcgctc aggtcacctt tgattgtgac 1380
 tgtgcctgcc aggcccaagc tgaacctaat agccatcgct gcaacaatgg caatgggacc 1440
 45 tttgagtgct gggtagtccg ttgtgggctt ggctggctgg gatcccagtg tgagtgtca 1500
 gaggaggact atcgcccttc ccagcaggac gaatgcagcc cccgggaggg tcagcccgtc 1560
 tgcagccagc ggggagagtg cctctgtggt caatgtgtct gccacagcag tgactttggc 1620
 aagatcacgg gcaagtactg cgagtgtgac gacttctcct gtgtccgcta caagggggag 1680
 atgtgtcag gccatggcca gtgcagctgt ggggactgcc tgtgtgactc cgactggacc 1740
 ggctactact gcaactgtac cagcgtact gacacctgca gctccagcaa tgggctgctg 1800
 50 tgcagcggcc gcggcaagtg tgaatgtggc agctgtgtct gtatccagcc gggctcctat 1860
 ggggacacct gtgagaagtg cccacctgc ccagatgcct gcacctttaa gaaagaatgt 1920
 gtggagtgtg agaagtttga ccgggagccc tacatgaccg aaaatacctg caaccgttac 1980
 tgccgtgacg agattgagtc agtgaaagag ctttaaggaca ctggcaagga tgcagtgaat 2040
 tgtacctata agaatgagga tgactgtgtc gtcagattcc agtactatga agattctagt 2100
 55 ggaaagtcca tcctgtatgt ggtagaagag ccagagtgtc ccaagggccc tgacatcctg 2160
 gtggctcctgc tctcagtgat gggggccatt gccttgccgc gccttgcctc 2220
 tggaaaactcc tcatcaccat ccacgaccga aaagaattcg ctaaatttga ggaagaacgc 2280
 gccagagcaa aatgggacac agccaacaac ccactgtata aagaggccac gtctaccttc 2340
 60 accaatatca cgtaccgggg cacttaa 2367

<210> 12

<211> 3147
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> alpha v intergrin
<310> NM0022210

<400> 12
10 atggccttttc cgccgcggcg acggctgcgc ctccggctccc gcggcctccc gcttcttctc 60
tcgggactcc tgctacctct gtgccgcgcc ttcaacctag acgtggacag tcctgccgag 120
tactctggcc ccgaggggaag ttacttcggc ttccgcctgg atttcttctg gcccgagcgc 180
tcttcccggg tgtttcttct cgtgggagct cccaaagcaa acaccacca gcctgggatt 240
gtggaaggag ggcaggctct caacaggcaa tagagattat gccaaaggatg atccattgga atttaagtcc 300
15 gaatttgatg caacaggcaa tagagattat gccaaaggatg atccattgga atttaagtcc 360
catcagtggt ttggagcctc tgtgaggtcg aaacaggata aaattttggc ctgtgcccc 420
ttgtaccatt ggagaactga gatgaaacag gagcgagagc ctgttggaac atgctttctt 480
caagatggaa caaagactgt tgagtatgct ccatgtagat cacaagatat tgatgctgat 540
ggacagggat tttgtcaagg aggattcagc attgatttta ctaaagctga cagagtactt 600
20 cttgggtggtc ctggtagctt ttattggcaa ggtcagctta ttccggatca agtggcagaa 660
atcgtatcta aatacagccc caatgtttac agcatcaagt ataataacca attagcaact 720
cggactgcac aagctatttt tgatgacagc tatttgggtt attctgtggc tgcggagat 780
ttcaatgggtg atggcataga tgactttggt tcaggagttc caagagcagc aaggactttg 840
ggaatggttt atatttatga tgggaagaac atgtcctcct tatacaattt tactggcgag 900
25 cagatggctg catatttcgg attttctgta gctgccactg acattaatgg agatgattat 960
gcagatgtgt ttattggagc acctctcttc atggatcgtg gctctgatgg caaactccaa 1020
gaggtggggc aggtctcagt gtctctacag agagcttcag gagacttcca gacgacaaag 1080
ctgaatggat ttgaggtctt tgcacgggtt ggcagtgcc a tagctcctt gggagatctg 1140
gaccaggatg gtttcaatga tattgcaatt gctgctccat atgggggtga agataaaaaa 1200
30 ggaattgttt atatcttcaa tggaaagatca acaggcttga acgcagctcc atctcaaact 1260
cttgaagggc agtgggctgc tcgaagcatt ccaccaagct ttggctattc aatgaaagga 1320
gccagagata tagacaaaaa tagatatcca gaacttaatt taggagcttt tgggtgatag 1380
cgagctatct tatacagggc cagaccagtt atcactgtaa atgtctggtc tgaagtgtac 1440
cctagcattt taaatcaaga caataaaacc tgcactgc ctggaacagc tctcaaagtt 1500
35 tcctgtttta atgttaggtt ctgcttaaaag gcagatggca aaggagtact tcccaggaaa 1560
cttaatttcc aggtggaact tcttttggat aaactcaagc aaaagggagc aattcgacga 1620
gcactgtttc tctacagcag gtccccaagt cactccaaga acatgactat ttcaaggggg 1680
ggacttatct agtgtgagga attgatagcg tatctgcggg atgaatctga atttagagac 1740
aaactcactc caattactat ttttatggaa tatcgggttg attatagaac agctgctgat 1800
40 acaacaggct tgcaaccat tcttaaccag ttcacgcctg ctaacattag tcgacaggct 1860
cacattctac ttgactgtgg tgaagacaat gtctgtaaac ccaagctgga agtttctgta 1920
gatagtgatc aaaagaagat ctatattggg gatgacaacc ctctgacatt gattgttaag 1980
gctcagaatc aaggagaagg tgcctacgaa gctgagctca tcgtttccat tccactgcag 2040
gctgatttca tcgggggttg ccgaacaat gaagccttag caagactttc ctgtgtatgt 2100
45 aagacagaaa accaaactcg ccagggtggt tgtgaccttg gaaacccaat gaaggctgga 2160
actcaactct tagctgggtc tcgtttcagt gtgcaccagc agtcagagat ggatacttct 2220
gtgaaaattg acttacaat ccaaagctca aatctatttg acaaagtaag ccagttgta 2280
tctcaciaag ttgatcttgc tgttttagct gcagttgaga taagaggagt ctcgagctct 2340
gatcatatct tcttctccgat tccaaactgg gagcacaagg agaaccctga gactgaagaa 2400
50 gatgttgggc cagttgttca gcacatctat gagctgagaa acaatgggtc aagttcattc 2460
agcaaggcaa tgctccatct tcagtggtcct tacaaatata ataataacac tctgttgtat 2520
atccttcatt atgatattga tggaccaatg aactgcactt cagatatgga gatcaaccct 2580
ttgagaatta agatctcatc tttgcaaaca actgaaaaga atgacacggt tgccgggcaa 2640
ggtgagcggg accatctcat cactaagcgg gatcttgccc tcagtgaagg agatattcac 2700
55 actttgggtt gtggagttgc tcagtgtctg aagattgtct gccagttgg gagattagac 2760
agaggaaaaga gtgcaatctt gtactgaaag toattactgt ggactgagac ttttatgaat 2820
aaagaaaatc agaatcattc ctattctctg aagtcgtctg cttcatttaa tgtcatagag 2880
tttctttata agaattctcc aattgaggat atcaccaact ccacattggt taccactaat 2940
gtcacctggg gcattcagcc agcgcctatg cctgtgcctg tgtgggtgat catttttagca 3000
60 gttctagcag gattgttgct actggtgtgt ttggtatttg taatgtacag gatgggcttt 3060
tttaaacggg tccggccacc tcaagaagaa caagaaaggg agcagcttca acctcatgaa 3120
aatggtgaag gaaactcaga aacttaa 3147

5 <210> 13
 <211> 402
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)
 10 <310> AF000177

 <400> 13
 atgaactata tgcctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcactttggtt 60
 ctgcttcgag atggaaggac acttataggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120
 15 ttagtgctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180
 cgagggattt ttgtggtcag aggagaaaat gtggctctac taggagaaat agacttgga 240
 aaggagagtg acacaccctt ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaaagg 300
 gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360
 20 ggtctttcca ttcctcgagc agatactctt gatgagtact aa 402

 <210> 14
 <211> 1923
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> c-myb
 <310> NM005375
 30
 <400> 14
 atggcccgaa gaccccgga cagcatatat agcagtgacg aggatgatga ggactttgag 60
 atgtgtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120
 35 acaagggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tgggtggaaca gaatggaaca 180
 gatgactgga aagttattgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240
 cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccaa agaagaagat 300
 cagagagtga tagagcttgc acagaaatag ggtccgaaac gttggtctgt tattgccaa 360
 cacttaaaag ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420
 gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttatttacca ggcacacaag 480
 40 agactgggga acagatgggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540
 atcaagaacc actggaattc tacaatgcgt cgggaaggctg aacaggaagg ttatctgcag 600
 gagtcttcaa aagccagcca gccagcagtg gccacaagct tccagaagaa cagtcatttg 660
 atgggttttg ctcaggtccc gcctacagct caactccttg ccactggcca gccactggt 720
 aacaacgact attcctatta aaacatttct gaagcacaaa atgtctccag tcatgttcca 780
 45 taccctgtag cgttacatgt aaatatagtc aatgtccctc agccagctgc cgcagccatt 840
 cagagacact ataatgatga agaccctgag aaggaaaagc gaataaagga attagaattg 900
 ctccctaatgt caaccgagaa tgagctaaaa ggacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960
 acatgcagct accccgggtg gcacagcacc accattgccc accacaccag acctcatgga 1020
 gacatgacac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat 1080
 50 cctgggtccc tacctgaaga aagcgctcgc ccagcaagggt gcatgatcgt ccaccagggc 1140
 accattcttg ataattgtta gaacctctta gaatttgcag aaacactcca atttatagat 1200
 tctttcttaa acacttccag taaccatgaa aactcagact tggaaatgcc ttctttaact 1260
 tccaccccc cttattggtc caaattgact gttacaacac catttcatag agaccagact 1320
 gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgttttt agaaccaccag ctatcaaaaag gtcaatctta 1380
 55 gaaagctctc caagaactcc tacaccattc aaacatgcac ttgcagctca agaaattaaa 1440
 tacgggtccc tgaagatgct accctcagaca ccctctcatc tagtagaaga tctgcaggat 1500
 gtgatcaaac aggaatctga tgaatctgga tttgttgctg agtttcaaga aaatggacca 1560
 cccttactga agaaaatcaa acaagaggtg gaatctccaa ctgataaatc aggaaacttc 1620
 ttctgtctac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttcac gcagacctcg 1680
 60 cctgtgcgag atgcaccgaa tattcttaca agctccggtt taatggcacc agcatcagaa 1740
 gatgaagaca atgttctcaa agcatttaca gtacctaaaa acaggtccct gccgagccc 1800
 ttgcagcctt gtgacgagta ctgggaacct gcactcctgtg gaaagatgga ggagcagatg 1860

acatctttcca gtcaagctcg taaatacgtg aatgcattct cagcccggac gctgggtcatg 1920
tga 1923

5 <210> 15
<211> 544
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> c-myc
<310> J00120

<400> 15
15 gacccccgag ctgtgctgct cgcgggccgcc accgcggggc cccggccgctc cctgggtccc 60
ctcctgcctc gagaagggca gggcttctca gaggcttggc gggaaaaaga acggagggag 120
ggatcgcgct gagtataaaa gccgggttttc ggggctttat ctaactcgct gtagtaattc 180
cagcgagagg cagaggggagc gagcgggagg cgggctaggg tggaaagagc gggcgagcag 240
agctgcgctg cgggcgtcct gggaagggag atccggagcg aatagggggc ttcgcctctg 300
20 gcccagccct cccgctgac cccagccag cggtccgcaa cccttgccgc atccacgaaa 360
ctttgcccac agcagcgggc gggcactttg cactgggaact tacaacaccc gagcaaggac 420
gcgactctcc cgacgcgggg aggcatttct gcccatttgg ggacacttcc ccgcccgtgc 480
caggaccgcg ttctctgaaa ggctctcctt gcagctgctt agacgctgga tttttttcgg 540
gtag 544

25 <210> 16
<211> 618
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens

<300>
<302> ephrin-A1
<310> NM004428

35 <400> 16
atggagttcc tctgggcccc tctcttgggt ctgtgctgca gtctggccgc tgctgatcgc 60
cacaccgtct tctggaacag ttcaaattccc aagtccgga atgaggacta caccatacat 120
gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tgtccgcaact atgaagatca ctctgtggca 180
40 gacgctgcc tggagcagta catactgtac ctggtggagc atgaggagta ccagctgtgc 240
cagccccagt ccaaggacca agtccgctgg cagtgcacc ggcccagtgcc caagcatggc 300
ccggagaagc tgtctgagaa gttccagcgc ttcacacctt tcaccctggg caaggagttc 360
aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacctatcc accagcatga agaccgctgc 420
ttgaggttga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtctcaggc ccatgtcaat 480
45 ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagaggtgc gggttctaca tagcatcggc 540
cacagtgcct cccacgcct ctteccactt gcctggactg tgctgctcct tccacttctg 600
ctgctgcaaa ccccgtga 618

50 <210> 17
<211> 642
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <400> 17
atggcgcccc cgcagcgccc gctgctcccc ctgctgctcc tgctgttacc gctgcccgcg 60
ccgcccttcg cgcgcgccga ggacgcgcgc cgcgcgaact cggaccgcta cgcgctctac 120
tggaaaccga gcaaccccag gttccacgca ggcgcggggg acgacggcgg gggctacacg 180
gtggagggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc cgcactatgg ggcgcgctg 240
60 ccgccggccg agcgcgatgga gcactacgtg ctgtacatgg tcaacggcga gggccacgcc 300
tcctgcgacc accgcagcg cggtttcaag cgctgggagt gcaaccggcc cgcggcgccc 360
ggggggcgcc tcaagttctc ggagaagttc cagctcttca cgccttctc cctgggcttc 420

gagttccggc cgggccacga gtattactac atctctgcc a cgcctcccaa tgctgtggac 480
 cggccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagaccct gtacgaggct 540
 cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cgggcggctg ccgcctcttc 600
 ctcagcacca tccccgtgct ctggaccctc ctgggttctt ag 642
 5
 <210> 18
 <211> 717
 <212> DNA
 10 <213> Homo sapiens
 <300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001787
 15
 <400> 18
 atggcggcgg ctccgctgct gctgctgctg ctgctcgtgc ccgtgccgct gctgccgctg 60
 ctggcccaag ggcccgagg ggcgctggga aaccggcatg cgggtgtactg gaacagctcc 120
 aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcagggtga acgtgaacga ctatctggat 180
 20 atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtgggccccg gggcgggacc ggggccccga 240
 ggcggggcag agcagtagct gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacctgcaac 300
 gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtg aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360
 aagttctcgg agaagttcca gcgtacagc gccttctctc tgggctacga gttccacgcc 420
 ggccacgagt actactacat ctccacgccc actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480
 25 atgaagggtg tctgtctgctg cgcctccaca tgcactccg gggagaagcc ggtccccact 540
 ctccccagc tcaccatggg ccccaatatg aagatcaacg tgctggaaga ctttgaggga 600
 gagaaccctc aggtgcccaa gcttgagaag agcatcagcg ggaccagccc caaacgggaa 660
 cacctgcccc tggccgtggg catcgccctc ttctcatga cgttcttggc ctctag 717
 30
 <210> 19
 <211> 606
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 35
 <300>
 <302> ephrin-A3
 <310> XM001784
 40
 <400> 19
 atgcggctgc tgccctgct gggactgtc ctctgggccc cgttcctcgg ctccctctctg 60
 cgcgggggct ccagcctccg ccacgtagtc tactggaact ccagtaacce caggttgctt 120
 cgaggagacg ccgtgggtgga gctgggcctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180
 tacgaaggcc cagggcccc tgagggcccc gagacgtttg ctttgtacat ggtggactgg 240
 45 ccaggctatg agtcctgcca ggcagagggc ccccgggcct acaagcgtg ggtgtgctcc 300
 ctgccctttg gccatgttca attctcagag aagattcagc gcttcacacc cttctccctc 360
 ggctttgagt tcttacctgg agagacttac tactacatct cggtgcccac tccagagagt 420
 tctggccagt gcttgaggct ccaggtgtct gtctgctgca aggagaggaa gtctgagtca 480
 gcccatcctg ttgggagccc tggagagagt ggcacatcag ggtggcgagg gggggacact 540
 50 cccagccccc tctgtctctt gctattactg ctgcttctga ttcttcgtct tctgcgaatt 600
 ctgtga 606
 55
 <210> 20
 <211> 687
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens
 60
 <300>
 <302> ephrin-A5
 <310> NM001962

<400> 20

	atgttgcacg	tggagatggt	gacgctgggtg	tttctgggtgc	tctgggatgtg	tgtgttcagc	60
	caggaccg	gctccaaggc	cgctcgccgac	cgctacgctg	tctactggaa	cagcagcaac	120
	cccagattcc	agaggggtga	ctaccatatt	gatgtctgta	tcaatgacta	cctggatggt	180
5	ttctgccctc	actatgagga	ctccgtccca	gaagataaga	ctgagcgcta	tgctcctctac	240
	atggtgaact	ttgatggcta	cagtgcctgc	gaccacactt	ccaaaggggt	caagagatgg	300
	gaatgtaacc	ggcctcactc	tccaaatgga	ccgctgaagt	tctctgaaaa	attccagctc	360
	ttcactccct	tttctctagg	atttgaattc	aggccaggcc	gagaatattt	ctacatctcc	420
	tctgcaatcc	cagataatgg	aagaagggtcc	tgtctaaaagc	tcaaagtctt	tgtgagacca	480
10	acaaatagct	gtatgaaaac	tataggtggt	catgatcgtg	ttttcgtatgt	taacgacaaa	540
	gtagaaaatt	cattagaacc	agcagatgac	accgtacatg	agtcagccga	gccatcccg	600
	ggcgagaacg	cggcacaaac	accaaggata	cccagccg	ttttggcaat	cctactgttc	660
	ctcctggcga	tgcttttgac	attatag				687

15

<210> 21

<211> 2955

<212> DNA

<213> Homo sapiens

20

<400> 21

	atggccctgg	attatctact	actgctcctc	ctggcatccg	cagtggctgc	gatggaagaa	60
	acgttaatgg	acaccagaac	ggctactgca	gagctgggct	ggacggccaa	tcctgcgctc	120
	gggtgggaag	aagtcagtgg	ctacgatgaa	aacctgaaca	ccatccgcac	ctaccagggtg	180
25	tgcaatgtct	tcgagcccaa	ccagaacaat	tggtgtctca	ccaccttcac	caaccggcgg	240
	ggggcccatc	gcactctacac	agagatgcgc	ttcactgtga	gagactgcag	cagcctccct	300
	aatgtcccg	gacccctgcaa	ggagaccttc	aaactgtatt	actatgagac	tgactctgtc	360
	attgccacca	agaagtcagc	cttctgggtct	gaggcccccct	acctcaaagt	agacaccatt	420
	gctgcagatg	agagcttctc	ccagggtggac	tttgggggaa	ggctgatgaa	ggtaaacaca	480
30	gaagtcagga	gctttggggc	tcctactcgg	aatgggtttt	acctcgcttt	tcaggattat	540
	ggagcctgta	tgtctcttct	ttctgtccgt	gtcttcttca	aaaagtgtcc	cagcattgtg	600
	caaaattttg	cagtgtttcc	agagactatg	acaggggcag	agagcacatc	tctggtgatt	660
	gctcggggca	catgcatccc	caacgcagag	gaagtggacg	tgcccatcaa	actctactgc	720
	aacggggatg	gggaatggat	ggtgcctatt	gggcgatgca	cctgcaagcc	tggtatgag	780
35	cctgagaaca	gcgtggcatg	caaggcttgc	cctgcaggga	cattcaaggc	cagccaggaa	840
	gctgaaggct	gctcccactg	cccccccaac	agccgctccc	ctgcagaggc	gtctcccatc	900
	tgcacctgtc	ggaccgggta	ttaccgagcg	gactttgacc	ctccagaagt	ggcatgcact	960
	agcgtcccat	caggtccccc	caatgttatc	tccatcgtca	atgagacgtc	catcattctg	1020
	gagtggcacc	ctccaaggga	gacaggtggg	cgggatgatg	tgacctacaa	catcatctgc	1080
40	aaaaagtgcc	gggcagaccg	cgggagctgc	tcccgtctgtg	acgacaatgt	ggagtttgtg	1140
	cccaggcagc	tgggcctgac	ggagtgcgcg	gtctccatca	gcagcctgtg	ggcccacacc	1200
	ccctacacct	ttgacatcca	ggccatcaat	ggagtctcca	gcaagagtcc	cttcccccca	1260
	cagcacgtct	ctgtcaacat	caccacaaac	caagccgccc	cctccaccgt	tcccatcatg	1320
	caccaagtca	tgccactat	gaggcacatc	accttgtcat	ggccacagcc	tgagttcaac	1380
45	aatggcatca	tcctggacta	tgagatccgg	tactatgaga	aggaacacaa	tgagttcaac	1440
	tcctccatgg	ccaggagtca	gaccaaacaca	gcaaggattg	atgggctgcg	gcctggcatg	1500
	gtatatgtgg	tacagggtcg	tgcccgccact	ggtgctggct	acggcaagtt	cagtggcaag	1560
	atgtgcttcc	agactctgac	tgacgatgat	tacaagtcag	agctgaggga	gcagctgccc	1620
	ctgatttgtg	gctcggcagc	ggccgggggtc	gtgttcgttg	tgtccttggt	ggccatctct	1680
50	atcgtctgta	gcaggaaaacg	ggcttatatg	aaagaggctg	tgtacagcga	taagctccag	1740
	cattacagca	caggccgagg	ctccccagg	atgaagatct	acattgaccc	cttcacttat	1800
	gaggatccca	acgaagctgt	ccgggagttt	gccaaggaga	ttgatgtatc	ttttgtgaaa	1860
	attgaagagg	tcacgcggagc	aggggagttt	ggagaagtgt	acaagggg	tttgaaactg	1920
	ccaggcaaga	gggaaatcta	cgtggccatc	aagaccctga	aggcagggtg	ctcggagaag	1980
55	cagcgtcggg	actttctgag	tgaggcgagc	atcatggggc	agttcgacca	tcctaaccatc	2040
	attcgcctgg	aggggtgtgg	caaccaagat	cggcctgtca	tgatcatcac	agagttcatg	2100
	gagaatgggtg	cattggattc	tttctctcagg	caaaatgacg	ggcagttcac	cgtgatccag	2160
	cttgtgggta	tgctcagggg	catcgctgct	ggcatgaagt	acctggctga	gatgaattat	2220
	gtgcatcggg	acctggctgc	taggaacatt	ctggtcaaca	gtaacctgg	gtgcaagggtg	2280
60	tccgactttg	gcctctcccg	ctacctccag	gatgacacct	cagatcccac	ctacaccagc	2340
	tccttgggag	ggaagatccc	tgtgagatgg	acagctccag	aggccatcgc	ctacgcgaag	2400
	ttcacttcag	ccagcgacgt	ttggagctat	gggatcgtca	tgtgggaagt	catgtcattt	2460

5 ggagagagac cctattggga tatgtccaac caagatgtca tcaatgccat cgagcaggac 2520
 taccggctgc cccacccat ggactgtcca gctgctctac accagctcat gctggactgt 2580
 tggcagaagg accggaacag ccggccccgg tttgcgga tttgtcaacac cctagataag 2640
 atgatccgga acccggaag tctcaagact gtggcaacca tcaccgccgt gccttccag 2700
 5 cccctgctcg accgctccat ccagacttc acggccttta ccaccgtgga tgactggctc 2760
 agcgccatca aaatgggtcca gtacagggac agcttccctca ctgctggctt cacctccctc 2820
 cagctgggtca ccagatgac atcagaagac ctctgagaa taggcatcac cttggcaggc 2880
 catcagaaga agatcctgaa cagcattcat tctatgaggg tccagataag tcagtcacca 2940
 10 acggcaatgg catga 2955

<210> 22
 <211> 3168
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<400> 22
 atggctctgc ggaggctggg ggcgcgctg ctgctgctgc cgctgctcgc cgccgtggaa 60
 20 gaaacgctaa tggactccac tacagcgact gctgagctgg gctggatggg gcatcctcca 120
 tcagggtggg aagaggtgag tggctacgat gagaacatga acacgatccg cacgtaccag 180
 gtgtgcaacg tgtttgagtc aagccagaac aactggctac ggaccaagtt tatccggcgc 240
 cgtggcgccc accgcatcca cgtggagatg aagttttcgg tgcgtgactg cagcagcatc 300
 cccagcgtgc ctggctcctg caaggagacc ttcaacctct attactatga ggctgacttt 360
 25 gactcggcca ccaagacctt ccccaactgg atggagaatc catgggtgaa ggtggatacc 420
 attgcaagccg acgagagctt ctcccagggtg gacctgggtg gccgcgtcat gaaaatcaac 480
 accgaggtgc ggagcttcgg acctgtgtcc cgcagcggct tctacctggc cttccaggac 540
 tatggcgggt gcatgtccct catcgccgtg cgtgtcttct accgcaagtg cccccgcatc 600
 atccagaatg gcgcatctt ccaggaaacc ctgtcggggg ctgagagcac atcgctggtg 660
 gctgccccgg gcagctgcat cgccaatgcg gaagaggtgg atgtacccat caagctctac 720
 30 tgtaacgggg acggcgagtg gctggtgccc atcgggcgct gcatgtgcaa agcaggcttc 780
 gaggccgttg agaatggcac cgtctgccga gggtgtccat ctgggacttt caaggccaac 840
 caaggggatg aggcctgtac ccactgtccc atcaacagcc ggaccacttc tgaaggggccc 900
 accaactgtg tctgccgcaa tggctactac agagcagacc tggaccccct ggacatgcc 960
 tgcacaacca tccccccgc gcccaggct gtgatttcca gtgtcaatga gacctccctc 1020
 35 atgctggagt ggacccctcc ccgcgactcc ggaggccgag aggacctcgt ctacaacatc 1080
 atctgcaaga gctgtggctc gggccggggg gcctgcaccc gctgcgggga caatgtacag 1140
 tacgcaccac gccagctagg cctgaccgag ccacgcattt acatcagtga cctgctggcc 1200
 cacaccagt acaccttcca gatccaggct gtgaacggcg ttactgacca gagcccttc 1260
 tgcctcactc tgcctctgt gaacatcac accaacagg cagctccatc ggcatgtcc 1320
 40 atcatgcatc aggtgagccg caccgtggac agcattaccc tgtcgtggtc ccagccagac 1380
 cagcccaatg gcgtgatcct ggactatgag ctgcagtact atgagaagga gctcagttag 1440
 tacaacgcca cagccataaa aagccccacc aacacggtca ccgtgcaggg cctcaaagcc 1500
 ggcgccatct atgtcttcca ggtgccccga cgcaaccgtg caggctacgg gcgctacagc 1560
 45 ggcaagatgt acttccagac catgacagaa gccgagtacc agacaagcat ccaggagaag 1620
 ttgccactca tcatcggtc ctggccgct ggctgtgtct tctcattgc tgtggttgc 1680
 atcgccatcg tgtgtaacag acgggggttt gagcgtgctg actcggagta cacggacaag 1740
 ctgcaacact acaccagtgg ccacatgacc ccaggcatga agatctacat cgatcctttc 1800
 acctacgagg accccaacga ggcagtgcgg gagtttgcca aggaaattga catctcctgt 1860
 50 gtcaaaattg agcaggtgat cggagcaggg gagtttgccg aggtctgcag tggccacctg 1920
 aagctgccag gcaagagaga gatctttgtg gccatcaaga cgctcaagtc gggctacacg 1980
 gagaagcagc gccgggactt cctgagcgaa gcctccatca tgggccaagt ggaccatccc 2040
 aacgtcatcc accctggaggg tgtcgtgacc aagagcacac ctgtgatgat catcaccgag 2100
 ttcatggaga atggctccct ggactccttt ctccggcaaa acgatgggca gttcacagtc 2160
 55 atccagctgg tgggcatgct tcggggcatc gcagctggca tgaagtacct ggcagacatg 2220
 aactatgttc accgtgacct ggctgccccg aacatcctcg tcaacagcaa cctggtctgc 2280
 aaggtgtcgg actttgggct ctacgccttt ctagaggacg atacctcaga ccccactac 2340
 accagtcccc tgggcggaaa gatccccatc cgtgtgacag ccccggaagc cctccagtac 2400
 cggaagttca cctcgccag tgatgtgtgg agctacggca ttgtcatgtg ggaggtgatg 2460
 60 tcctatgggg agcgcccta ctgggacatg accaaccagg atgtaataa tgccattgag 2520
 caggactatc ggctgccacc gcccatggac tgcccagcgc ccctgcacca actcatgctg 2580
 gactgttggc agaaggaccg caaccaccgg cccaagttcg gccaaattgt caacacgcta 2640
 gacaagatga tccgcaatcc caacagcctc aaagccatgg cgccctctc ctctggcatc 2700

	aacctgccgc	tgctggaccg	cacgatcccc	gactacacca	gctttaacac	ggtggacgag	2760
	tggttgagg	ccatcaagat	ggggcagtag	aaggagagct	tcgccaatgc	cggcttcacc	2820
	tcctttgacg	tcgtgtctca	gatgatgatg	gaggacattc	tcggggttgg	ggtcactttg	2880
	gctggccacc	agaaaaaaat	cctgaacagt	atccaggtga	tgcgggcgca	gatgaaccag	2940
5	attcagttctg	tgaggggcca	gccactcgcc	aggaggccac	gggccacggg	aagaaccaag	3000
	cggtgccagc	cacgagacgt	caccaagaaa	acatgcaact	caaacgacgg	aaaaaaaaag	3060
	ggaatgggaa	aaaagaaaac	agatcctggg	agggggcggg	aaatacaagg	aatatttttt	3120
	aaagaggatt	ctcataagga	aagcaatgac	tgttcttgcg	ggggataa		3168
10	<210> 23						
	<211> 2997						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<400> 23						
	atggccagag	cccgcccgcc	gccgcccggc	tcgcccggc	cggggcttct	gccgctgtct	60
	cctccgctgc	tgctgctgcc	gctgctgctg	ctgcccggcg	gctgcccggg	gctggaagag	120
	accctcatgg	acacaaaatg	ggtaacatct	gagttggcgt	ggacatctca	tccagaaagt	180
20	gggtgggaag	aggtgagtgg	ctacgatgag	gccatgaatc	ccatccgcac	ataccaggtg	240
	tgtaatgtgc	gcgagtcaag	ccagaacaac	tggcttcgca	cggggttcat	ctggcgggcg	300
	gatgtgcagc	gggtctacgt	ggagctcaag	ttcactgtgc	gtgactgcaa	cagcatcccc	360
	aacatccccg	gctcctgcaa	ggagaccttc	aacctcttct	actacgaggg	tgacagcgat	420
	gtggcctcag	cctcctcccc	cttctggatg	gagaacctct	acgtgaaagt	ggacaccatt	480
25	gcacccgatg	agagcttctc	gcggctggat	gccggccgtg	tcaacaccaa	ggtgcgcgag	540
	tttggggcac	tttccaaggc	tggcttctac	ctggccttcc	aggaccaggg	cgctgtcatg	600
	tcgtcatctc	ccgtgcgcgc	cttctacaag	aagtgtgcat	ccaccaccgc	aggcttcgca	660
	ctcttccccg	agacctcac	tggggcgagg	cccacctcgc	tggtcattgc	tcctggcacc	720
	tgcaccccta	acgccgtgga	ggtgtcgggt	ccactcaagc	tctactgcaa	cggcgatggg	780
30	gagtggatgg	tgctgtgggg	tgccctgcacc	tgtgccaccg	gccatgagcc	agctgccaa	840
	gagtcaccag	gccgcccctg	tccccctggg	agctacaagg	cgaagcaggg	agagggggcc	900
	tgccctccat	gtccccccaa	cagccgtacc	acctccccag	ccgccagcat	ctgcacctgc	960
	cacaataact	tctaccgtgc	agactcggac	tctgcccaga	gtgcctgtac	caccgtgcca	1020
	tctccacccc	gaggtgtgat	ctccaattgt	aatgaaacct	cactgatcct	cgagtggagt	1080
35	gagccccggg	acctgggtgt	ccgggatgac	ctcctgtaca	atgtcatctg	caagaagtgc	1140
	catggggctg	gaggggcctc	agcctgtctc	cgctgtgatg	acaacgtgga	gtttgtgcct	1200
	cggcagctgg	gcctgtcgga	gccccgggtc	cacaccagcc	atctgctggc	ccacacgcgc	1260
	tacacctttg	aggtgcaggc	ggtcaacggg	gtctccggca	agagccctct	gccgcctcgt	1320
	tatgcggcgg	tgaatatcac	cacaaccag	gctgcccgtg	ctgaagtggc	cacactacgc	1380
40	ctgcacagca	gctcaggcag	cagcctcacc	ctatcctggg	cacccccaga	gcggcccaac	1440
	ggagtcatcc	tggactacga	gatgaagtac	tttgagaaga	gcgagggcat	cgctccaca	1500
	gtgaccagcc	agatgaactc	cgtgcagctg	gacgggcttc	ggcctgacgc	ccgctatgtg	1560
	gtccagggtc	gtgcccgcac	agttagctgg	tatgggcagt	acagccgccc	tgccgagttt	1620
	gagaccacaa	gtgagagagg	ctctggggcc	cagcagctcc	aggagcagct	tccccctcat	1680
45	gtgggctccg	ctacagctgg	gcttgtcttc	gtgggtgctg	tcgtggtcat	cgctatcgct	1740
	tgccctcagga	agcagcgaca	cggtctctgat	tccgagtaca	cggagaagct	gcagcagtac	1800
	attgtctctg	gaatgaaggt	ttatatgtac	ccttttaact	acgaggacct	taatgaggct	1860
	gttcgggagt	ttgccaagga	gatcgacgtg	tccctgcgtc	agatcgagga	ggtgatcgga	1920
	gctgggggaat	ttgggggaagt	gtgccgtggg	cgactgaaac	agcctggccg	ccgagagggt	1980
50	tttgtggcca	tcaagacgct	gaagggtggg	tacaccgaga	ggcagcggcg	ggacttccta	2040
	agcagggcct	ccatcatggg	tcagtttgat	cacccaata	taatccgggt	cgagggcggt	2100
	gtcaccaaaa	gtcggccagt	tatgatcttc	actgagttca	tggaaaactg	cgccctggac	2160
	tccttcctcc	ggctcaacga	tgggcagttc	acggtcattc	agctgggtgg	catgttgctg	2220
	ggcattgctg	ccggcatgaa	gtacctgtcc	gagatgaact	atgtgcaccg	cgacctggct	2280
55	gctcgcaaca	tccttgtcaa	cagcaacctg	gtctgcaaag	tctcagactt	tggcctctcc	2340
	cgcttcctgg	aggatgacct	ctccgatctc	acctacacca	gttccctggg	cgggaagatc	2400
	cccctcgctg	ggagtgcccc	agaggccata	gctatcgga	agttcacttc	tgctatgtat	2460
	gtctggagct	acggaattgt	catgtgggag	gtcatgagct	atggagagcg	accctactgg	2520
	gacatgagca	accaggatgt	catcaatgcc	gtggagcagg	attaccggct	gccaccaccc	2580
60	atggactgtc	ccacagcact	gcaccagctc	atgctggact	gctgggtgctg	ggaccggaac	2640
	ctcaggccca	aattctccca	gattgtcaat	acctgggaca	agctcatccg	caatgctgcc	2700
	agcctcaagg	tcattgccag	cgctcagttc	ggcatgtcac	agccccctct	ggaccgcacg	2760

gtcccagatt acacaacctt cagcacagtt ggtgattggc tggatgccat caagatgggg 2820
 cgggtacaagg agagcttcgt cagtgcgggg tttgcatcct ttgacctggg ggcccagatg 2880
 acggcagaag acctgctccg tattgggggt accctggccg gccaccagaa gaagatcctg 2940
 agcagtatcc aggacatgcg gctgcagatg aaccagacgc tgccctgtgca ggtctga 2997
 5
 <210> 24
 <211> 2964
 <212> DNA
 10 <213> Homo sapiens
 <400> 24
 atggagctcc ggggtgctgct ctgctgggct tgcgttggccg cagcttttga agagaccctg 60
 ctgaacacaa aattggaaac tgctgatctg aagtgggtga cattccctca ggtggacggg 120
 15 cagtgggagg aactgagcgg cctggatgag gaacagcaca gcgtgcgcac ctacgaagtg 180
 tgtgaagtgc agcgtgcccc gggccaggcc cactggcttc gcacagggtg ggtccacagg 240
 cggggcgccg tccacgtgta cgccacgctg cgcttcacca tgctcgagtg cctgtccctg 300
 cctcgggctg ggcgctcctg caaggagacc ttaccgctct tctactatga gagcgatgcg 360
 gacacggcca cggccctcac gccagcctgg atggagaacc cctacatcaa ggtggacacg 420
 20 gtggccgcgg agcatctcac ccggaagcgc cctggggccg agggccaccg gaaggtgaat 480
 gtcaagacgc tgcgtctggg accgctcagc aaggctgggt tctacctggc cttccaggac 540
 cagggtgcct gcatggccct gctatccctg cacctcttct acaaaaagtg cgcccagctg 600
 actgtgaacc tgactcgatt cccggagact gtgcctcggg agctggttgt gcccggtggc 660
 ggtagctgcy tggtggatgc cgtccccgcc cctggcccca gccccagcct ctactgccgt 720
 25 gaggatggcc agtgggcccga acagccgggc acgggctgca gctgtgctcc ggggttcgag 780
 gcagctgagg ggaacaccaa gtgccagcc tctgcccagg gcaccttcaa gccctgtca 840
 ggagaagggt cctgccagcc atgcccagcc aatagccact ctaacaccat tggatctgcc 900
 gtctgccagt gccgcgtcgg ggacttccgg gcacgcacag acccccgggg tgcaccctgc 960
 accacccctc cttcggctcc gcggagcgtg gtttcccgcc tgaacggctc ctccctgcac 1020
 30 ctggaatgga gtgccccctt ggagctcgtt ggcgcagagg acctcaccta cgccctccgc 1080
 tgccgggagt gccgaccggg aggtcctctg gcgcctcgcg ggggagacct gacttttgac 1140
 cccggccccc gggagccttg ggagccttgc ggtgtggttc gagggtctacg tccggacttc 1200
 acctatacct ttgaggtcac tgcattgaac ggggtatcct ccttagccac gggggccgtc 1260
 ccatttgagc ctgtcaatgt caccactgac cgagaggtac ctctgcagt gtctgacatc 1320
 35 cgggtgacgc ggtcctcacc cagcagcttg agcctggcct gggctgttcc ccgggcaccc 1380
 agtggggcgt ggctggacta cgaggtcaaa taccatgaga agggcgccga ggggtcccagc 1440
 agcgtgcggt tcctgaagac gtcagaaaaa cgggcagagc tgcgggggct gaagcgggga 1500
 gccagctacc tggtagcagg acgggcgcgc tctgaggccg gctacgggcc cttcggccag 1560
 40 gaacatcaca gccagacca actggatgag agcaggggct ggcgggagca gctggccctg 1620
 attgcgggca cggcagtcgt ggggtgtggtc ctggtcctgg tggtcattgt ggtcgcagtt 1680
 ctctgcctca ggaagcagag caatgggaga gaagcagaat attcggacaa acacggacag 1740
 tatctcatcg gacatggtac taaggctctac atcgacccct tcacttatga agaccctaata 1800
 gaggctgtga ggggaatttg aaaaagagat gatgtctcct acgtcaagat tgaagaggtg 1860
 attggtgtag gtgagtttgg cgaggtgtgc cggggcgccg tcaaggcccc agggagaaga 1920
 45 gagagctgtg tggcaatcaa gacctgaag ggtggctaca cggagcggca gcggcgtgag 1980
 tttctgagcg aggcctccat catgggcccag ttcgagcacc ccaatatcat ccgcctggag 2040
 ggcgtggtca ccaacagcat gcccgctcatg attctcacag agttcatgga gaacggcgcc 2100
 ctggactcct tcctgcggtc aaacgacgga cagttcacag tcatccagct cgtgggcatg 2160
 ctgcggggca tcgcctcggg catgcggtag ctgtccgaga tgagctacgt ccaccgagac 2220
 50 ctggtctgct gcaacatcct agtcaacagc aacctcgtct gcaaagtgtc tgactttggc 2280
 ctttcccgat tcctggagga gaactcttcc gatcccacct acacgagctc cctgggagga 2340
 aagattccca tccgatggac tgccccggag gccattgcct tccggaagtt cacttccgcc 2400
 agtgatgcct ggagttacgg gattgtgatg tgggaggtga tgtcatttgg ggagaggccg 2460
 tactgggaca tgagcaatca ggacgtgatc aatgccattg aacaggacta ccggctgccc 2520
 55 ccgccccag actgtccccc ctcctccacg cagctcatgc tggactgttg gcagaagac 2580
 cggaaatgcc gggcccgctt ccccaggtg cctcagcgcc tggacaagat gtcacggaaac 2640
 cccgccagcc tcaaaatcgt ggcccgggag aatggcgggg cctcacaccc tctcctggac 2700
 cagcggcagc ctcaactatc agcttttggc tctgtggggc agtggcttcg ggccatcaaa 2760
 atgggaagat acgaagcccg tttcgcagcc gctggctttg gctccttcga gctggtcagc 2820
 60 cagatctctg ctgaggacct gctccgaatc ggagtcactc tggcgggaca ccagaagaaa 2880
 atcttggcca gtgtccagca catgaagtcc caggccaagc cgggaacccc ggggtgggaca 2940
 ggaggaccgg ccccgagta ctga 2964

5 <210> 25
 <211> 1041
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 10 <300>
 <302> ephrin-B1
 <310> NM004429

 <400> 25
 atgggtcggc ctgggcagcg ttgggtcggc aagtggcttg tggcgatggt cgtgtgggcg 60
 15 ctgtgccggc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc ccgtatcctg gagctccctc 120
 aaccccaagt tcctgagtgg gaagggttg gtgatctatc cgaaaatttg agacaagctg 180
 gacatcatct gcccccgagc agaagcaggg cggccctatg agtactacaa gctgtacctg 240
 gtgcggcctg agcaggcagc tgctgttagc acagtctctg accccaacgt gttgggtcacc 300
 tgcaataggc cagagcagga aatacgcttt accatcaagt tccaggagt cagccccaac 360
 20 tacatgggccc tggagttcaa gaagcaccat gattactaca ttacctcaac atccaatgga 420
 agcctggagg ggctggaaaa cggggagggc ggtgtgtgcc gcacacgcac catgaagatc 480
 atcatgaagg ttgggcaaga tcccaatgct gtgacgcctg agcagctgac taccagcagg 540
 cccagcaagg aggcagacaa cactgtcaag atggccacac aggcccctgg tagtcggggc 600
 tccctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagtggccca 660
 25 ggtgcaagtg ggggcagcag cggggaccct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattg 720
 ttcgcggtg tcggtgccgg ttgcgtcctc ttctgtctca tcatcatctt cctgacgggtc 780
 ctactactga agctacgcaa gcggcaccgc aagcacacac agcagcgggc ggctgccctc 840
 tcgctcagta ccctggccag tcccaagggg ggcagtggca cagcgggcac cgagcccagc 900
 gacatcatca ttcccttacg gactacagag aacaactact gccccacta tgagaaggtg 960
 30 agtggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgccccca gagcccggcg 1020
 aacatctact acaaggtctg a 1041

 <210> 26
 35 <211> 1002
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 <300>
 40 <400> 26
 atggctgtga gaagggactc cgtgtggaag tactgctggg gtgttttgat ggttttatgc 60
 agaactgcga tttccaaatc gatagtttta gagcctatct attggaattc ctcgaaactcc 120
 aaatttctac ctggacaagg actgggtacta taccacaga taggagacaa attggatatt 180
 45 atttgcccc aagtggactc taaaactggt ggccagtatg aatattataa agtttatatg 240
 gttgataaag accaagcaga cagatgcact attaagaagg aaaatacccc tctcctcaac 300
 tgtgccaaac cagaccaaga tatcaaattc accatcaagt ttcaagaatt cagccctaac 360
 ctctggggtc tagaatttca gaagaacaaa gattattaca ttatatctac atcaaattggg 420
 tctttggagg gcctggataa ccaggaggga ggggtgtgcc agacaagagc catgaagatc 480
 50 ctcatgaaag ttggacaaga tgcaagttct gctggatcaa ccaggaataa agatccaaca 540
 agacgtccag aactagaagc tggtagaaat ggaagaagtt cgacaacaag tccctttgta 600
 aaaccaaatt caggttctag cacagacggc aacagcggcg gacattcggg gaacaacatc 660
 ctcggttccg aagtggcctt atttgcaggg attgcttcag gatgcatcat cttcatcgtc 720
 atcatcatca cgctggtggt cctcttgctg aagtaccgga ggagacacag gaagcactcg 780
 55 ccgcagcaca cgaccacgct gtgcgtcagc acactggcca caccgaagcg cagcggcaac 840
 aacaacggct cagagcccag tgacattatc atcccgctaa ggactgcgga cagcgtcttc 900
 tgcctcact acgagaaggt cagcggcgac tacgggcacc cgggtgtacat cgtccaggag 960
 atgccccgcg agagcccggc gaacatttac tacaaggtct ga 1002

 60 <210> 27
 <211> 1023
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 27

```

5  atggggcccc cccattctgg gccggggggc gtgcgagtcg gggccctgct gctgctgggg 60
   gtttttggggc tgggtgtctgg gctcagcctg gagcctgtct actggaactc ggccaataag 120
   aggttccagg cagagggtgg ttatgtgctg taccctcaga tcggggaccg gctagacctg 180
   ctctgccccg gggcccggcc tcctggccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
   ctgtacctgg taggggggtgc tcagggccgg cgtgtgtgag caccctctgc cccaaacctc 300
   ctctcactt gtgatcgccc agacctggat ctccgcttca ccatcaagtt ccaggagtat 360
10 agccctaata tctggggcca cgagttccgc tcgcaccacg attactacat cattgccaca 420
   tcggatggga cccgggaggg cctggagagc ctgcaggag gtgtgtgcct aaccagaggc 480
   atgaaggtgc ttctccgagt gggacaaagt ccccgaggag gggctgtccc ccgaaaacct 540
   gtgtctgaaa tgcccatgga aagagaccga ggggcagccc acagcctgga gcctgggaag 600
   gagaacctgc caggtgacct caccagcaat gcaacctccc ggggtgctga agggccctctg 660
15 cccctcccca gcatgcctgc agtggtctgg gcagcagggg ggctggcgct gctcttgctg 720
   ggcgtggcag gggctggggg tgccatgtgt tggcggagac ggccgggcca gccttcggag 780
   agtcgccacc ctggctctgg ctcttcggg aggggagggg ctctgggcct ggggggtgga 840
   ggtgggatgg gacctcggga ggctgagcct ggggagctag ggatagctct gcgggggtggc 900
   ggggctgcag atccccctt ctgccccac tatgagaagg tgagtgggtga ctatgggcat 960
20 cctgtgtata tcgtgcagga tgggcccccc cagagccctc caaacatcta ctacaaggta 1020
   tga                                     1023

```

<210> 28

25 <211> 3399

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

30 <302> telomerase reverse transcriptase

<310> AF015950

<400> 28

```

35 atgccgcgcg ctccccgctg ccgagccgtg cgtccctgc tgccgagcca ctaccgcgag 60
   gtgctgccgc tggccacgtt cgtgcggcgc ctggggcccc agggctggcg gctggtgcag 120
   cgcggggacc cggcggtttt ccgcgcgctg gtggccaggt gcctggtgtg cgtgcccttg 180
   gacgcacggc cgccccccgc cgccccctcc ttccgccagg tgtcctgcct gaaggagctg 240
   gtggcccgag tgctgcagag gctgtgcgag cgcggcgcca agaactgtgt ggcttcggc 300
   ttccgcgtgc tggacggggc ccgcgggggc cccccagag ccttcaccac cagcgtgcgc 360
40 agctacctgc ccaacacggg gaccgacgca ctgcggggga gcggggcgct ggggctgctg 420
   ctgcgcgcgc tgggcgacga cgtgctgggt cacctgctgg cacgctgcgc gctctttgtg 480
   ctggtggctc ccagctgcgc ctaccaggtg tgccggccgc cgctgtacca gctcggcgct 540
   gccactcagg cccggccccc gccacacgct agtggacccc gaaggcgtct gggatgcgaa 600
   cgggcctgga accatagcgt cagggaggcc ggggtcccc tgggcctgcc agccccgggt 660
45 gcgaggaggc gcgggggcag tgccagccga agtctgccgt tgcccaagag gccaggcgt 720
   ggcgctgccc ctgagccgga gcggacgccc gttgggcagg ggtcctgggc ccaccgggc 780
   aggacgcgtg gaccgagtga ccgtgggtttc tgtgtggtgt cacctgccag acccgccgaa 840
   gaagccacct ctttgagggt tgccgtctct ggcacgcgcc actcccacc atccgtgggc 900
   cgccagcacc acgcggggcc cccatccaca tcgcggccac cagctccttg ggacacgcct 960
50 tgtcccccg tgtacgcga gaccaagcac tctcttact cctcaggcga caaggagcag 1020
   ctgcggccct ccttctact cagctctctg aggccagcc tgactggcg caggaggctc 1080
   gtggagacca tctttctggg ttccaggccc tggatgccag ggactcccc caggttgccc 1140
   cgctgcccc agcgtacttg gcaaatgcgg cccctgtttc tggagctgct tgggaaccac 1200
   gcgcagtgcc cctacggggt gtcctcaag acgcactgcc cgctgcgagc tgcggtcacc 1260
55 ccagcagccg gtgtctgtgc ccgggagaag ccccgagggt ctgtggcggc ccccgaggag 1320
   gaggacacag accccgctc cctggtgcag cgtctccgcc agcacagcag cccctggcag 1380
   gtgtacggct tcgtcgggc ctgctgcgc ctgctggtgc cccaggcct ctggggctcc 1440
   aggcacaacg aacgcgcgtt cctcaggaac accaagaagt tcatctccct ggggaagcat 1500
   gccaagctct cgctgcagga gctgacgtgg aagatgagcg tgcgggactg cgcttggtg 1560
60 cgcaggagcc caggggttgg ctgtgttccg gccgcagagc accgtctgcg tgaggagatc 1620
   ctggccaagt tcctgcactg gctgatgagt gtgtacgtcg tcgagctgct caggtctttc 1680
   ttttatgtca cggagaccac gtttcaaaag aacaggctct ttttctaccg gaagagtgtc 1740

```

5 tggagcaagt tgcaaagcat tggaaatcaga cagcacttga agaggggtgca gctgcgggag 1800
 ctgtcggaaag cagaggtcag gcagcatcgg gaagccaggc ccgccctgct gacgtccaga 1860
 ctccgcttca tccccaaagcc tgacgggctg cggccgattg tgaacatgga ctacgtcgtg 1920
 ggagccagaa cgttccgcag agaaaagagg gccgagcgtc tcacctcgag ggtgaaggca 1980
 ctgttcagcg tgctcaacta cgagcgggcg cggcgccccg gcctcctggg cgcctctgtg 2040
 ctgggcctgg acgatatacca cagggcctgg cgcaccttcg tgctgcgtgt gcggggccag 2100
 gaccgcgcgc ctgagctgta ctttgtcaag gtggatgtga cgggcgcgta cgacaccatc 2160
 ccccaggaca ggctcacgga ggcatcggc agcatcatca aaccccagaa cacgtactgc 2220
 gtgcgtcggg atgcccgtgg ccagaaggcc gcccatgggc acgtccgcaa ggccttcaag 2280
 10 agccacgtct ctaccttgac agacctccag ccgtacatgc gacagttcgt ggctcacctg 2340
 caggagacca gcccgctgag ggatgccgtc gtcatcgagc agagctcctc cctgaatgag 2400
 gccagcagtg gcctcttcga cgtcttccta cgttcctatgt gccaccacgc cgtgcgcctc 2460
 aggggcaagt cctacgtcca gtgccagggg atcccgcagg gctccatcct ctccacgctg 2520
 ctctgcagcc tgtgtacggt cgacatggag aacaagctgt ttgcggggat tcggcgggac 2580
 15 gggctgctcc tgcgtttggg ggatgatttc ttgttggtga cacctcacct caccacgcg 2640
 aaaaccttcc tcaggaccct ggtccgaggt gtccctgagt atggctgcgt ggtgaacttg 2700
 cggaagacag tgggtgaactt ccctgtagaa gacgaggccc tgggtggcac ggcttttgtt 2760
 cagatgccgg cccacggcct attcccctgg tgcggcctgc tgctggatac ccggaccctg 2820
 gaggtgcaga gcgactactc cagctatgcc cggacctcca tcagagccag tctcaccttc 2880
 20 aaccgcggct tcaaggctgg gaggaacatg cgtcgcaaac tctttggggg cttgcggctg 2940
 aagtgtcaca gcctgtttct ggatttgcag gtgaacagcc tccagacggt gtgcaccaac 3000
 atctacaaga tcctcctgct gcaggcgtag aggtttcacg catgtgtgct gcagctccca 3060
 tttcatcagc aagtttggaa gaaccccaca tttttcctgc gcgtcatctc tgacacggcc 3120
 tcctctgctc actccatcct gaaagccaag aacgcaggga tgtcgtcggg ggccaagggc 3180
 25 gccgcgggcc ctctgccctc cgaggccgtg cagtggctgt gccaccaagc attcctgctc 3240
 aagctgactc gacaccgtgt cacctacgtg ccactcctgg ggtcactcag gacagcccag 3300
 acgcagctga gtcggaagct cccggggagc acgctgactg ccctggaggc cgcagccaac 3360
 ccggcactgc cctcagactt caagaccatc ctggactga 3399

30 <210> 29
 <211> 567
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> K-ras
 <310> M54968

40 <400> 29
 atgactgaat ataaacttgt ggtagttgga gcttgtggcg taggcaagag tgccttgacg 60
 atacagctaa ttcagaatca ttttgtggac gaatatgatc caacaataga ggattcctac 120
 aggaagcaag tagtaattga tggagaaacc tgtctcttgg atattctcga cacagcagggt 180
 45 caagaggagt acagtgcaat gagggaccag tacatgagga ctggggaggg ctttctttgt 240
 gtatttgcca taaataatac taaatcattt gaagatattc accattatag agaacaaatt 300
 aaaagagtta aggactctga agatgtacct atggtcctag taggaaataa atgtgatttg 360
 ctttctagaa cagtagacac aaaacaggct caggacttag caagaagtta tggaaattcct 420
 tttattgaaa catcagcaaa gacaagacag ggtgttgatg atgccttcta tacattagtt 480
 cgagaaattc gaaaacataa agaaaagatg agcaaagatg gtaaaaagaa gaaaaagaag 540
 50 tcaaagacaa agtgtgtaat tatgtaa 567

55 <210> 30
 <211> 3840
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> mdrl-1
 <310> AF016535

<400> 30

	atgggatcttg	aaggggaccg	caatggagga	gcaaagaaga	agaacttttt	taaactgaac	60
	aataaaaagt	aaaaagataa	gaagggaaaag	aaaccaactg	tcagtgtatt	ttcaatgttt	120
	cgctattcaa	attggccttg	caagttgtat	atggtgggtg	gaacttttgg	tgccatcatc	180
	catgggggctg	gacttcctct	catgatgctg	gtgtttggag	aaatgacaga	tatctttgca	240
5	aatgcaggaa	atttagaaga	tctgatgtca	aacatcacta	atagaagtga	tatcaatgat	300
	acaggggtct	tcatgaatct	ggaggaagac	atgaccaggt	atgcctatta	ttacagtggg	360
	attgggtgctg	gggtgctggg	tgctgcttac	attcaggttt	catttttggg	cctggcagct	420
	ggaagacaaa	tacacaaaat	tagaaaacag	ttttttcatg	ctataatgcg	acaggagata	480
	ggctgggttg	atgtgcacga	tgttggggag	cttaacaccc	gacttacaga	tgatgtctcc	540
10	aagattaatg	aaggaattgg	tgacaaaatt	ggaatgttct	ttcagtcaat	ggcaacattt	600
	ttcactgggt	ttatagtagg	atttacacgt	gggttggaa	taacccttgt	gattttggcc	660
	atcagtcctg	ttcttggact	gtcagctgct	gtctgggcaa	agatactatc	ttcattttact	720
	gataaagaac	tcttagcgta	tgcaaaagct	ggagcagtag	ctgaagaggt	cctggcagca	780
	attagaactg	tgattgcatt	tggaggacaa	aagaaagaac	ttgaaaggta	caacaaaaat	840
15	ttagaagaag	ctaaaagaat	tgggataaag	aaagctatta	cagccaatat	ttctataggt	900
	gctgctttcc	tgctgatcta	tgcatcttat	gctctggcct	tctggtatgg	gaccaccttg	960
	gtcctctcag	gggaatattc	tattggacaa	gtactcactg	tatttttctgt	attaattggg	1020
	gcttttagtg	ttggacaggc	atctccaagc	attgaagcat	ttgcaaatgc	aagaggagca	1080
	gcttatgaaa	tcttcaagat	aattgataat	aagccaagta	ttgacagcta	ttcgaagagt	1140
20	gggcacaaac	cagataatat	taagggaaat	ttggaattca	gaaatgttca	cttcagttac	1200
	ccatctcgaa	aagaagttaa	gatcttgaag	ggctcgaac	tgaagggtga	gagtgggcag	1260
	acgggtggccc	tggttggaaa	cagtggctgt	gggaagagca	caacagtcga	gctgatgcag	1320
	aggctctatg	acccacacga	ggggatgggc	agtgttgatg	gacaggatat	taggaccata	1380
	aatgtaaggt	ttctacggga	aatcattggg	gtgggtgagc	aggaacctgt	attgtttgcc	1440
25	accacgatag	ctgaaaacat	tcgctatggc	cgtgaaaatg	tcaccatgga	tgagattgag	1500
	aaagctgtca	aggaagccaa	tgccatgatc	tttatcatga	aactgcctca	taaatttgac	1560
	accctgggtg	gagagagagg	ggccaggttg	agtgggtggc	agaagcagag	gatcgccatt	1620
	gcacgtgccc	tggttcgcaa	ccccaaagtc	ctcctgctgg	atgaggccac	gtcagccttg	1680
	gacacagaaa	gcgaagcagt	ggttcaggtg	gctctggata	aggccagaaa	aggtcggacc	1740
30	accattgtga	tagctcatcg	tttgtctaca	gttcgtaatg	ctgacgtcat	cgctgggttc	1800
	gatgatggag	tcattgtgga	gaaaggaaat	catgatgaac	tcattgaaaga	gaaaggcatt	1860
	tacttcaaac	ttgtcacaat	gcagacagca	ggaaatgaag	ttgaattaga	aaatgcagct	1920
	gatgaatcca	aaagtgaat	tgatgccttg	ggaatgtctt	caaatgattc	aagatccagt	1980
	ctaataagaa	aaagatcaac	tcgtaggagt	gtccgtggat	cacaagccca	agacagaaag	2040
35	cttagtacca	aagaggctct	ggatgaaagt	atacctccag	tttccttttg	gaggattatg	2100
	aagctaaatt	taactgaatg	gccttatttt	gttggtgggtg	tattttgtgc	cattataaat	2160
	ggaggcctgc	aaccagcatt	tgcaataata	ttttcaaaga	ttataggggt	ttttacaaga	2220
	attgatgatc	ctgaaacaaa	acgacagaat	agtaacttgt	tttctactat	gtttctagcc	2280
	cttggaatta	ttctttttat	tacatttttc	cttcagggtt	tcacatttgg	caaagctgga	2340
40	gagatcctca	ccaagcggct	ccgatacatg	gttttccgat	ccatgctcag	acaggatgtg	2400
	agttgggttg	atgaccctaa	aaacaccact	ggagcattga	ctaccaggct	cgccaatgat	2460
	gctgctcaag	ttaaaggggc	tatagggttc	aggcttgctg	taattacca	gaatatagca	2520
	aatcttggga	caggaataat	tatatccttc	atctatgggt	ggcaactaac	actgttactc	2580
	ttagcaattg	tacccatcat	tgcaatagca	ggagttgttg	aaatgaaaat	gttgtctgga	2640
45	caagcactga	aagataagaa	agaactagaa	ggtgctggga	agatcgctac	tgaagcaata	2700
	gaaaacttcc	gaaccgttgt	ttctttgact	caggagcaga	agtttgaaca	tatgtatgct	2760
	cagagtttgc	aggtaccata	cagaaactct	ttgaggaaag	cacacatctt	tggaattaca	2820
	ttttccttca	cccaggcaat	gatgtatttt	tcctatgctg	gatgtttccg	gtttggagcc	2880
	tacttgggtg	cacataaact	catgagcttt	gaggatgttc	tgtagtattt	ttcagctggt	2940
50	gtctttgggt	ccatggccgt	ggggcaagtc	agttcatttg	ctcctgacta	tgccaaagcc	3000
	aaaatatcag	cagccacat	catcatgatc	attgaaaaaa	cccctttgat	tgacagctac	3060
	agcacggaag	gcctaattgc	gaacacattg	gaaggaaaatg	tcacatttgg	tgaagttgta	3120
	ttcaactatc	ccaccgacc	ggacatccca	gtgcttcagg	gactgagcct	ggaggtgaag	3180
	aagggccaga	cgctggctct	ggtgggcagc	agtggctgtg	ggaagagcac	agtgggtccg	3240
55	ctcctggagc	ggttctacga	ccccttggca	gggaaaagtgc	tgcttgatgg	caaagaaata	3300
	aagcgactga	atgttcagtg	gctccgagca	cacctgggca	tcgtgtccca	ggagccctac	3360
	ctgttttgat	gcagcattgc	tgagaacatt	gcctatggag	acaacagccg	gggtgtgtca	3420
	caggaagaga	ttgtgagggc	agcaaaggag	gccaacatac	atgccttcat	cgagtacttg	3480
	cctaataaat	atagcactaa	agtaggagac	aaaggaaactc	agctctctgg	tgccagagaa	3540
60	caacgcattg	ccatagctcg	tgcccttggt	agacagcctc	atattttgct	tttgatgaa	3600
	gccacgtcag	ctctggatac	agaaagtga	aagggtgtcc	aagaagccct	ggacaaagcc	3660
	agagaaggcc	gcacctgcat	tgtgattgct	caccgcctgt	ccaccatcca	gaatgcagac	3720

ttaatagtgg tgtttcagaa tggcagagtc aaggagcatg gcacgcatca gcagctgctg 3780
gcacagaaaag gcatctatatt ttcaatggtc agtgtccagg ctggaacaaa gcgccagtga 3840

5 <210> 31
<211> 1318
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)
<310> XM009232

<400> 31
15 atggggtcacc cgccgctgct gccgctgctg ctgctgctcc acacctgctg cccagcctct 60
tggggcctgc ggtgcatgca gtgtaagacc aacggggatt gccgtgtgga agagtgcgcc 120
ctgggacagg acctctgcag gaccacgata gtgcgcttgt gggaagaagg agaagagctg 180
gagctgggtgg agaaaagctg taccactca gagaagacca acaggaccct gagctatcgg 240
actggcttga agatcaccag ccttaccgag gttgtgtgtg ggtagactt gtgcaaccag 300
20 ggcaactctg gccgggctgt cacctattcc cgaagccgtt acctcgaatg catttccctgt 360
ggctcatcag acatgagctg tgagaggggc cggcaccaga gcctgcagtg ccgcagccct 420
gaagaacagt gcctggatgt ggtgaccac tggatccagg aaggtgaaga agggcgctca 480
aaggatgacc gccacctccg tggctgtggc taccttcccg gctgcccggg ctccaatggt 540
ttccacaaca acgacacctt ccacttccctg aaatgctgca acaccacca atgcaacgag 600
25 ggcccaatcc tggagcttga aaatctgccg cagaatggcc gccagtgtta cagctgcaag 660
gggaacagca cccatggatg ctctcttgaa gagactttcc tcattgactg ccgaggcccc 720
atgaatcaat gtctggtagc caccggcact caccgaaccga aaaaccaaag ctatatggta 780
agaggctgtg caaccgcctc aatgtgccaa catgcccacc tgggtgacgc cttcagcatg 840
aaccacattg atgtctcctg ctgtactaaa agtggctgta accaccaga cctggatgtc 900
30 cagtaccgca gtggggctgc tctcagcct ggccctgcc atctcagcct caccatcacc 960
ctgctaattga ctgccagact gtggggaggc actctcctct ggacctaaac ctgaaatccc 1020
cctctctgcc ctggctggat ccgggggacc cctttgccct tccctcggct cccagcccta 1080
cagacttgct gtgtgacctc aggcagctgt ccgacacct ctgggcctca gttttcccag 1140
ctatgaaaac agctatctca caaagttgtg tgaagcagaa gagaaaagct ggaggaaggc 1200
35 cgtgggccaa tgggagagct cttgttatta ttaatatgtg tgccgctgtt gtgttgttgt 1260
tattaattaa tattcatatt atttatttta tacttacata aagatthttgt accagtgg 1318

<210> 32
40 <211> 636
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
45 <302> Bak
<310> U16811

<400> 32
50 atggcttcgg ggcaaggccc aggtcctccc aggcaggagt gcggagagcc tgccctgccc 60
tctgcttctg aggagcagg agcccaggac acagaggagg ttttccgcag ctacgttttt 120
taccgccatc agcaggaaca ggaggctgaa ggggtggctg cccctgccga cccagagatg 180
gtcaccttac ctctgcaacc tagcagcacc atggggcagg tgggacggca gctcgccatc 240
atcggggacg acatcaaccg acgctatgac tcagagttcc agaccatgtt gcagcacctg 300
cagcccacgg cagagaatgc ctatgagtac ttcaccaaga ttgccaccag cctgttttag 360
55 agtggcatca attggggccg tgtggtggct cttctgggct tcggctaccg tctggcccta 420
cacgtctacc agcatggcct gactggcttc ctaggccagg tgaccgcctt cgtggctcac 480
ttcatgctgc atcatgcat tgcccgggtg attgcacaga ggggtggctg ggtggcagcc 540
ctgaacttgg gcaatgggtc catcctgaac gtgctgggtg ttctgggtgt ggttctgttg 600
60 ggccagtttg tggtagaag attcttcaaa tcatga 636

<210> 33

<211> 579
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5 <300>
 <302> Bax alpha
 <310> L22473

<400> 33
 10 atggacgggt ccgggggagca gccagaggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 gaggcacccg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180
 gagggtctca agcgcacatc ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300
 15 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaaactg 360
 gtgctcaagg ccctgtgcac caagggtgcc gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggacggc 480
 ctctctctct actttgggac gccacgtgg cagaccgtga ccatctttgt ggcgggagtg 540
 20 ctccaccgct cgctcaccat ctggaagaag atgggctga 579

<210> 34
 <211> 657
 <212> DNA
 25 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> Bax beta
 <310> L22474

30 <400> 34
 atggacgggt ccgggggagca gccagaggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
 gaggcacccg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180
 35 gagggtctca agcgcacatc ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgccgtgg acacagactc ccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tctactttgc cagcaaaactg 360
 gtgctcaagg ccctgtgcac caagggtgcc gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
 ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accaggggtg ttgggtgaga 480
 40 ctctctcaagc ctctcacc ccaccaccgc gccctcacca ccgccctgc cccaccgtcc 540
 ctgccccccg ccactctctt gggaccctgg gccttctgga gcaggtcaca gtggtgcct 600
 ctccccatct tcagatcatc agatgtggct tataatgctt tttccttacg tgtctga 657

45 <210> 35
 <211> 432
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> Bax delta
 <310> U19599

<400> 35
 55 atggacgggt ccgggggagca gccagaggc gggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcaggggatg attgccgccg tggacacaga ctccccccga 120
 gagggtctttt tccgagtggc agctgacatg ttttctgacg gcaacttcaa ctggggccgg 180
 gttgtgcccc ttttctactt tgccagcaaa ctggtgctca aggccctgtg caccaagggt 240
 ccggaactga tcagaacct catgggctgg acattggact tctccgggga gcggtgtt 300
 60 ggctggatcc aagaccaggg tgggtgggac ggctctctct cctactttgg gacgccacg 360
 tggcagaccg tgaccatctt tgtggcggga gtgctcaccg cctcgctcac catctggaag 420
 aagatgggct ga 432

5 <210> 36
 <211> 495
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 10 <300>
 <302> Bax epsolin
 <310> AF007826

 15 <400> 36
 atggacgggt cgggggagca gcccagaggc gggggggcca ccagctctga gcagatcatg 60
 aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcaggcg aatggggggg 120
 gaggcacccg agctggccct ggaccgggtg cctcaggatg cgtccacca gaagctgagc 180
 gagtgtctca agcgcacgag ggacgaactg gacagtaaca tggagctgca gaggatgatt 240
 gccgcgctgg acacagactc cccccgagag gtctttttcc gaggggcagc tgacatgttt 300
 tctgacggca acttcaactg gggccgggtt gtccgctttt tctactttgc cagcaactg 360
 gtgctcaagg ctggcggtgaa atggcggtgat ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420
 20 ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480
 aggtgccgga actga 495

 25 <210> 37
 <211> 582
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 30 <300>
 <302> bcl-w
 <310> U59747

 35 <400> 37
 atggcgaccc cagcctcggc cccagacaca cgggctctgg tggcagactt tgtaggttat 60
 aagctgaggc agaaggggta tgtctgtgga gctggccccc gggagggccc agcagctgac 120
 ccgctgcacc aagccatgcg ggcagctgga gatgagttcg agaccgctt ccggcgcacc 180
 ttctctgac tggcggctca gctgcagtgt accccaggct cagcccagca acgcttcacc 240
 caggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300
 gtctttgggg ctgcactgtg tgcctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actgggtggg 360
 40 caagtgcagg agtggatggg ggcctacctg gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420
 agtgggggct gggcggagtt cacagctcta tacggggacg gggccctgga ggagggcgcg 480
 cgtctgcggg aggggaactg ggcctcagtg aggacagtgc tgacgggggc cgtggcactg 540
 ggggcccttg taactgtagg ggcctttttt gctagcaagt ga 582

 45 <210> 38
 <211> 2481
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

 50 <300>
 <302> HIF-alpha
 <310> U22431

 55 <400> 38
 atggagggcg cggcgggcgc gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60
 aagtctcgag atgcagccag atctcggcga agtaagaat ctgaagtttt ttatgagctt 120
 gctcatcagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcac ttgataaggc ctctgtgatg 180
 aggcttacca tcagctatatt gcgtgtgagg aaacttctgg atgctggtga tttggatatt 240
 60 gaagatgaca tgaaagcaca gatgaattgc ttttatattga aagccttggg tgggttttgt 300
 atggttctca cagatgatgg tgacatgatt tacatttctg ataattgtga caaatacatg 360
 ggattaactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420

catgaggaaa tgagagaaat gcttacacac agaaatggcc ttgtgaaaaa gggtaaagaa 480
 caaaacacac agcgaagctt ttttctcaga atgaagtgtg ccctaactag ccgaggaaga 540
 actatgaaca taaagtctgc aacatggaag gtattgcaat gcacaggcca cattcacgta 600
 tatgatacca acagtaacca acctcagtggt gggatataaga aaccacctat gacctgcttg 660
 5 gtgctgattt gtgaacccat tctcaccaca tcaaatattg aaattccttt agatagcaag 720
 actttcctca gtcgacacag cctggatatg aaattttctt attgtgatga aagaattacc 780
 gaattgatgg gatatgagcc agaagaactt ttaggccgct caatttatga atattatcat 840
 gctttggact ctgatcatct gacaaaaact catcatgata tgtttactaa aggacaagtc 900
 accacaggac agtacaggat gcttgccaaa agagggtggat atgtctgggt tgaaactcaa 960
 10 gcaactgtca tatataacac caagaattct caaccacagt gcattgtatg tgtgaattac 1020
 gttgtgagtgt gtattattca gcacgacttg atttttctcc ttcaacaaac agaattgtgtc 1080
 cttaaaccgg ttgaatcttc agatatgaaa atgactcagc tattcaccaa agttgaatca 1140
 gaagatacaa gtagcctctt tgacaaaactt aagaaggaaac ctgatgcttt aactttgctg 1200
 gccccagccg ctggagacac aatcatatct ttagattttg gcagcaacga cacagaaact 1260
 15 gatgaccagc aacttgagga agtaccatta tataatgatg taatgctccc ctcacccaac 1320
 gaaaaattca agaataataa tttggcaatg tctccattac ccaccgctga aacgccaaag 1380
 ccacttcgaa gtagtgctga cctgcactc aatcaagaag ttgcattaaa attagaacca 1440
 aatccagagt cactggaact ttcttttacc atgcccaga ttcaggatca gacacctagt 1500
 ccttccgatg gaagcactag acaaagttca cctgagccta atagtcccag tgaatattgt 1560
 20 ttttatgtgg atagtgatat ggtcaatgaa ttcaagttgg aattggtaga aaaacttttt 1620
 gctgaagaca cagaagcaaa gaaccattt tctactcagg acacagattt agacttggag 1680
 atgttagctc cctatatccc aatggatgat gacttccagt tacgttccct cgatcagttg 1740
 tcaccattag aaagcagttc cgcaagccct gaaagcgcaa gtcctcaaag cacagttaca 1800
 gtattccagc agactcaaat acaagaacct actgctaatt ccaccactac cactgccacc 1860
 25 actgatgaat taaaaacagt gacaaaagac cgtatggaag acattaaaaat attgattgca 1920
 tctccatctc ctaccacat acataaagaa actactagtg ccacatcatc accatataga 1980
 gatactcaaa gtcggacagc ctccacaaac agagcaggaa aaggagtcac agaacagaca 2040
 gaaaaatctc atccaagaag ccctaacgtg ttattctgtc ctttgagtca aagaactaca 2100
 gttcctgagg aagaactaaa tccaaagata ctagctttgc agaattgctca gagaaagcga 2160
 30 aaaatggaac atgatggttc actttttcaa gcagtaggaa ttggaacatt attacagcag 2220
 ccagacgatc atgcagctac tacatcactt tcttggaaac gtgtaaaagg atgcaaatct 2280
 agtgaacaga atggaatgga gcaaaaagaca attattttta taccctctga tttagcatgt 2340
 agactgctgg ggcaatcaat ggatgaaagt ggattaccac agctgaccag ttatgattgt 2400
 gaagttaatg ctccataaca aggcagcaga aacctactgc aggggtgaaga attactcaga 2460
 35 gctttggatc aagtttaactg a
 2481

<210> 39
 <211> 481
 40 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ID1
 45 <310> X77956

<400> 39
 atgaaagtgc ccagtgagcag caccgccacc gccgccgcgg gcccagctg cgcgctgaag 60
 gccggcaaga cagcagagcgg tgcgggagcag gtggtgcgct gtctgtctga gcagagcgtg 120
 50 gccatctcgc gctgccgggg cgccggggcg cgctgectg cctgctgga cgagcagcag 180
 gtaaacgtgc tgctctacga catgaacggc tgttactcac gcctcaagga gctgggtgcc 240
 accctgcccc agaaccgcaa ggtgagcaag gtggagattc tccagcacgt catcgactac 300
 atcagggacc ttcagttgga gctgaactcg gaatccgaag ttgggacccc cgggggcccga 360
 gggctgccgg tccggggtcc gctcagcacc ctcaacggcg agatcagcgc cctgacggcc 420
 55 gagggcgcat gcgttctctg ggacgatcgc atcttgtgtc gctgaatggt gaaaaaaaaa 480
 a
 481

<210> 40
 60 <211> 110
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ID2B
 <310> M96843

5

<400> 40
 tgaaagcctt cagtcccgtg aggtccatta ggaaaaacag cctggttgac caccgcctgg 60
 gcatctccca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa 110

10

<210> 41
 <211> 486
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15

<300>
 <302> ID4
 <310> Y07958

20

<400> 41
 atgaaggcgg tgagcccggg gcgcccctcg ggccgcgaagg cgccgtcggg ctgcggcggc 60
 ggggagctgg cgctgcgctg cctggccgag cacggccaca gcctgggtgg ctccgcagcc 120
 gcggcgccgg cgggcgccgg agcgcgctgt aaggcgcccg aggcggcggc cgacgagccg 180
 gcgctgtgcc tgcagtgcga tatgaacgac tgctatagcc gcctgcggag gctggtgccc 240
 25 accatcccgc ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatcc tgcagcacgt tatcgactac 300
 atcctggacc tgcagctggc gctggagacg caccgcggcc tgctgaggca gccaccaccg 360
 cccgcgcccgc cacaccaccc ggccgggacc tgtccagccg cgccgcgcgc gaccccgctc 420
 actgcgctca acaccgaccc ggccggcgcg gtgaacaagc agggcgacag cattctgtgc 480
 cgctga 486

30

<210> 42
 <211> 462
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35

<300>
 <302> IGF1
 <310> NM000618

40

<400> 42
 atgggaaaaa tcagcagctt tccaacccaa ttattttaagt gctgcttttg tgattttcttg 60
 aagggtgaaga tgcacacccat gtccctcctcg catctcttct acctggcgct gtgcctgctc 120
 accttcacca gctctgccac ggctggaccg gagacgctct gcggggctga gctggtggat 180
 45 gctcttcagt tcgtgtgtgg agacaggggc ttttatttca acaagccac agggatatggc 240
 tccagcagtc ggagggcgcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt ccggagctgt 300
 gatctaagga ggctggagat gtattgcgca cccctcaagc ctgccaaagtc agctcgctct 360
 gtccgtgccc agcgccacac cgacatgccc aagacccaga aggaagtaca tttgaagaac 420
 gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag 462

50

<210> 43
 <211> 591
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55

<300>
 <302> PDGFA
 <310> NM002607

60

<400> 43
 atgaggacct tggcttgccct gctgctcctc ggctgcggat acctcgccca tgbttctggcc 60

gaggaagccg agatcccccg cgagggtgacg gagaggctgg ccgcagtcg gatccacagc 120
 atccgggacc tccagcgact cctggagata gactccgtag ggagtgagga ttctttggac 180
 accagcctga gagctcacgg ggtccacgcc actaagcatg tgcccagaaa gcggcccctg 240
 cccattcgga ggaagagaag catcgaggaa gctgtccccg ctgtctgcaa gaccaggacg 300
 5 gtcatttacg agattcctcg gagtcaggtc gacccacagt ccgccaactt cctgatctgg 360
 cccccgtgcg tggaggtgaa acgctgcacc ggctgctgca acacgagcag tgtcaagtgc 420
 cagccctccc gcgtccacca ccgcagcgctc aagggtggcca aggtggaata cgtcaggaag 480
 aagccaaaat taaaagaagt ccagggtgagg ttagaggagc atttgagtg cgctgcgcg 540
 accacaagcc tgaatccgga ttatcgggaa gaggacacgg atgtgaggtg a 591
 10

<210> 44
 <211> 528
 <212> DNA
 15 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRA
 <310> XM003568
 20

<400> 44
 atggccaagc ctgaccacgc taccagtga gttctacgaga tcatggtgaa atgctggaac 60
 agtgagccgg agaagagacc ctccctttac cacctgagtg agattgtgga gaatctgctg 120
 cctggacaat ataaaaagag ttatgaaaaa attcacctgg acttcctgaa gagtgacat 180
 25 cctgctgtgg cacgcatgcy tgtggactca gacaatgcat acattggtgt cacctacaaa 240
 aacgaggaag acaagctgaa ggactgggag ggtggtcttg atgagcagag actgagcgt 300
 gacagtggct acatcatccc tctgcctgac attgacctg tccctgagga ggaggacctg 360
 ggcaagagga acagacacag ctgcgagacc tctgaagaga gtgccattga gacgggttcc 420
 agcagttcca ccttcatcaa gagagaggac gagaccattg aagacatcga catgatggat 480
 30 gacatcggca tagactcttc agacctggtg gaagacagct tccctgtaa 528

<210> 45
 <211> 1911
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> PDGFRB
 40 <310> XM003790

<400> 45
 atgcgggttc cgggtgcyat gccagctctg gccctcaaag gcgagctgct gttgctgtct 60
 ctctgtttac ttctggaacc acagatctct cagggcctgg tcgtcacacc ccgggggcca 120
 45 gagcttgttc tcaatgtctc cagcaccttc gttctgacct gctcgggttc agctccggtg 180
 gtgtgggaac ggatgtccca ggagccccc caggaaatgg ccaaggccca ggatggcacc 240
 ttctccagcg tgctcacact gaccaacctc actgggctag acacgggaga atacttttgc 300
 acccacaatg actcccgtgg actggagacc gatgagcggg aacggctcta catctttgtg 360
 ccagatccca ccgtgggctt cctccctaag gatgccgagg aactattcat ctttctcacg 420
 50 gaaataactg agatcaccat tccatgccga gtaacagacc cacagctggt ggtgacactg 480
 cacgagaaga aaggggacgt tgcactgcct gtccctatg atcaccaacg tggcttttct 540
 ggtatctttg aggacagaag ctacatctgc aaaaccacca ttgggggacag ggaggtggat 600
 tctgatgcct actatgtcta cagactccag gtgtcatcca tcaacgtctc tgtgaacgca 660
 gtgcagactg tgggtccgcca ggggtgagaac atcacctca tgtgcatgt gatcgggaat 720
 55 gagggtggtca acttcgagtg gacatacccc cgcaaagaaa gtgggcggct ggtggagccg 780
 gtgactgact tctcttggga tatgccttac cacatccgct catccccagt 840
 gccgagttag aagactcggg gacctacacc tgcaatgtga cggagagtgt gaatgacct 900
 caggatgaaa aggccatcaa catcacctg gttgagagcg gctacgtgcg gctcctggga 960
 gaggtgggca cactacaatt tgctgagctg catcggagcc ggacactgca ggtagtgttc 1020
 60 gaggcctacc caccgcccac tgtcctgtgg ttcaaagaca accgcaccct gggcgactcc 1080
 agcgtggygc aaatcgccct gtccacgcgc aacgtgtcgg agaccggtg tgtgtcagag 1140
 ctgacactgg ttccgctgaa ggtggcagag gctggccact acaccatgcg ggccttccat 1200

5 gaggatgctg aggtccagct ctccttccag ctacagatca atgtccctgt ccgagtgctg 1260
 gagctaagtg agagccaccc tgacagtggg gaacagacag tccgctgtcg tggccggggc 1320
 atgccccagc cgaacatcat ctgggtctgcc tgcagagacc tcaaaagggtg tccacgtgag 1380
 ctgccgcccc cgctgctggg gaacagttcc gaagaggaga gccagctgga gactaacgtg 1440
 acgtactggg aggaggagca ggagtttgag gtggtgagca cactgctgtc gcagcacgtg 1500
 gatcggccac tgtcgggtgc ctgcacgctg cgcaacgctg tgggcccagga cacgcaggag 1560
 gtcacgtggtg tgccacactc cttgcccttt aagggtggtg tgatctcagc catcctggcc 1620
 ctgggtggtgc tcaccatcat ctccttatc atcctcatca tgctttggca gaagaagcca 1680
 cgttacgaga tccgatggaa ggtgattgag tctgtgagct ctgacggcca tgagtacatc 1740
 10 tacgtggacc ccatgcagct gccctatgac tccacgtggg agctgccgcg ggaccagctt 1800
 gtgctgggac gcaccctcgg ctctggggcc tttgggcagg tgggtggaggc cacggttcat 1860
 ggcctgagcc attttcaagc cccaatgaaa gtggccgtca aaaatgctta a 1911

15 <210> 46
 <211> 1176
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> TGFbeta1
 <310> NM000660

25 <400> 46
 atgccgcctt ccgggctgctg gctgctgccc ctgctgctac cgctgctgtg gctactggtg 60
 ctgacgcctg gcccgcgggc cgcgggacta tccacctgca agactatcga catggagctg 120
 gtgaagcggg agcgcacatga ggccatccgc ggccagatcc tgtccaagct gcggctcgcc 180
 agccccccga gccaggggga ggtgccgccc ggcccgtgc ccgaggccgt gctcgccctg 240
 30 tacaacagca cccgcgaccg ggtggccggg gagagtgcag aaccggagcc cgagcctgag 300
 gccgactact acgccaagga ggtcaccgcc gtgctaattg tggaaacca caacgaaatc 360
 tatgacaagt tcaagcagag tacacacagc atatatatgt tcttcaacac atcagagctc 420
 cgagaagcgg tacctgaacc cgtgttgctc tcccgggcag agctgctgtc gctgaggag 480
 ctcaagttaa aagtggagca gcacgtggag ctgtaccaga aatacagcaa caattcctgg 540
 cgatacctca gcaaccggct gctggcacc agcgaactgc cagagtgggtt atcttttgat 600
 35 gtcaccggag ttgtgcggca gtggttgagc cgtggagggg aaattgaggg ctttcgcctt 660
 agcgcctact gctcctgtga cagcagggat aacacactgc aagtggacat caacgggttc 720
 actaccggcc gccgaggtga cctggccacc attcatggca tgaaccggcc tttcctgctt 780
 ctcatggcca ccccgctgga gagggcccag catctgcaaa gctcccggca ccgcgagcc 840
 ctggacacca actattgctt cagctccacg gagaagaact gctgctgctg gcagctgtac 900
 40 attgacttcc gcaaggacct cggctggaag tggatccacg agcccaaggg ctaccatgcc 960
 aactttctgc tcgggcccctg cccctacatt tggagcctgg acacgcagta cagcaaggct 1020
 ctggcccctgt acaaccagca taaccggggc gcctcggcgg cgccgtgctg cgtgccgcag 1080
 gcgctggagc cgctgcccac cgtgtactac gtgggcccga agcccaagggt ggagcagctg 1140
 45 tccaacatga tcgtgcgctc ctgcaagtgc agctga 1176

<210> 47
 <211> 1245
 <212> DNA
 50 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> TGFbeta2
 <310> NM003238

55 <400> 47
 atgcactact gtgtgctgag cgtttttctg atcctgcacg tggtcacggg cgcgctcagc 60
 ctgtctacct gcagcacact cgatatggac cagtccatgc gcaagaggat cgaggcgatc 120
 cgcgggcaga tcctgagcaa gctgaagctc accagtcccc cagaagacta tcctgagccc 180
 60 gaggaagtcc ccccgagggt gatttccatc tacaacagca ccagggactt gctccaggag 240
 aaggcgagcc ggagggcggc cgcctgcgag cgcgagagga gcgacgaaga gtactacgcc 300
 aaggaggttt acaaaataga catgccgccc ttcttccctt ccgaaaatgc catcccggcc 360

```

5   actttctaca gaccctactt cagaattggt cgatttgaag tctcagcaat ggagaagaat 420
    gcttccaatt tgggtgaaagc agagttcaga gtcttttcgtt tgcagaaccc aaaagccaga 480
    gtgcctgaac aacggattga gctatatcag attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540
    acccagcgct acatcgacag caaagttgtg aaaacaagag cagaaggcga atggctctcc 600
    ttogatgtaa ctgatgctgt tcatgaatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660
    aaaataagct tacactgtcc ctgctgcact tttgtaccat ctaataatta catcatccca 720
    aataaaaagtg aagaactaga agcaagattt gcaggtattg atggcacctc cacatatacc 780
    agtgggtgatc agaaaactat aaagtccact agggaaaaaa acagtgggaa gaccccat 840
    ctcttgctaa tgttattgcc ctctacaga cttgagtcac aacagaccaa ccggcggaag 900
10  aagegtgctt tggatgcggc ctattgcttt agaaatgtgc aggataattg ctgcctacgt 960
    ccactttaca ttgatttcaa gagggatcta ggggtggaaat ggatacacga acccaaagg 1020
    tacaatgcca acttctgtgc tggagcatgc ccgtatttat ggagttcaga cactcagcac 1080
    agcaggggtcc tgagcttata taataccata aatccagaag catctgcttc tccttgctgc 1140
    gtgtcccaag atttagaacc tctaaccatt ctctactaca ttggcaaaac acccaagatt 1200
15  gaacagcttt ctaatatgat tgtaaagtct tgcaaatgca gctaa 1245

```

```

    <210> 48
    <211> 1239
20  <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

    <300>
    <302> TGFbeta3
25  <310> XM007417

```

```

    <400> 48
30  atgaagatgc acttgcaaag ggctctggtg gtcttgcccc tgctgaactt tgccacggtc 60
    agcctctctc tgtccacttg caccaccttg gacttcggcc acatcaagaa gaagaggggtg 120
    gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctcaggtcca ccagccccc tggagccaacg 180
    gtgatgacc acgtccccta tcaggtcctg gccctttaca acagcaccgc ggagctgctg 240
    gaggagatgc atggggagag ggaggaaggc tgcaccagc aaaacaccga gtcggaatac 300
    tatgccaaag aaatccataa attcgacatg atccaggggc tggcggagca caacgaactg 360
    gctgtctgcc ctaaaggaat tacctccaag gttttccgct tcaatgtgtc ctcagtgagg 420
35  aaaaatagaa ccaacctatt ccgagcagaa ttccgggtct tgccgggtgcc caaccccagc 480
    tctaagcgga atgagcagag gatcgagctc ttccagatcc ttccggccaga tgagcacatt 540
    gccaaacagc gctatatcgg tggcaagaat ctgcccacac ggggcactgc cgagtggctg 600
    tcctttgatg tcaactgacac tgtgcgtgag tggctgttga gaagagagtc caacttaggt 660
    ctagaaatca gcattcactg tccatgtcac acctttcagc ccaatggaga tatcctggaa 720
40  aacattcacg aggtgatgga aatcaaattc aaaggcgtgg acaatgagga tgaccatggc 780
    cgtggagatc tggggcgcct caagaagcag aaggatcacc acaaccctca tctaattcctc 840
    atgatgattc cccacaccg gctcgacaac ccgggccagg ggggtcagag gaagaagcgg 900
    gctttggaca ccaattactg cttccgcaac ttggaggaga actgctgtgt gcgccccctc 960
    tacattgact tccgacagga tccgggctgg aagtgggtcc atgaacctaa gggctactat 1020
45  gccaaacttct gctcaggccc ttgcccatac ctccgcagtg cagacacaac ccacagcacg 1080
    gtgctgggac tgtacaacac tctgaacctt gaagcatctg cctcgcttg ctgctgccc 1140
    caggacctgg agcccctgac catcctgtac tatgttggga ggaccccca agtgaggcag 1200
    ctctccaaca tgggtggtgaa gtcttgtaaa tgtagctga 1239

```

```

50  <210> 49
    <211> 1704
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

55  <300>
    <302> TGFbetaR2
    <310> XM003094

```

```

60  <400> 49
    atgggtcggg ggctgctcag gggcctgtgg ccgctgcaca tcgtcctgtg gacgcgtatc 60
    gccagcacga tcccaccgca cgttcagaag tccggttaata acgacatgat agtcactgac 120

```

```

5   aacaacggtg cagtcaagtt tccacaactg tgtaaatttt gtgatgtgag attttccacc 180
    tgtgacaacc agaaatcctg catgagcaac tgcagcatca cctccatctg tgagaagcca 240
    caggaagtct gtgtggctgt atggagaaag aatgacgaga acataacact agagacagtt 300
    tgccatgacc ccaagctccc ctaccatgac tttattcttg aagatgctgc ttctccaaag 360
10  tgcattatga aggaaaaaaa aaagcctggt gagactttct tcatgtgttc ctgtagctct 420
    gatgagtgca atgacaacat catcttctca gaagaatata acaccagcaa tcctgacttg 480
    ttgctagtca tattttcaagt gacaggcatc agcctcctgc caccactggg agttgccata 540
    tctgtcatca tcatcttcta ctgctaccgc gtttaaccggc agcagaagct gagttcaacc 600
    tgggaaaccg gcaagacgcg gaagctcatg gagttcagcg agcactgtgc catcatcctg 660
10  gaagatgacc gctctgacat cagctccacg tgtgccaaaca acatcaacca caacacagag 720
    ctgctgcccc ttgagctgga caccctgggtg gggaaagggtc gctttgctga ggtctataag 780
    gccaaagctga agcagaacac ttcagagcag tttgagacag tggcagtcaa gatctttccc 840
    tatgaggagt atgcctcttg gaagacagag aaggacatct tctcagacat caatctgaag 900
    catgagaaca tactccagtt cctgacggct gaggagcgga agacggagtt ggggaaacaa 960
15  tactggctga tcaccgcctt ccacgccaaag ggcaacctac aggagtacct gacgcggcat 1020
    gtcatcagct gggaggacct gcgcaagctg ggcagctccc tcgcccgggg gattgctcac 1080
    ctccacagtg atcacactcc atgtgggagg cccaagatgc ccatcggtga caggggacctc 1140
    aagagctcca atatcctcgt gaagaacgac ctaacctgct gcctgtgtga ctttggggctt 1200
    tccctgcgtc tggaccctac tctgtctgtg gatgacctgg ctaacagtgg gcaggtggga 1260
20  actgcaagat acatggctcc agaagtccta gaatccagga tgaatttgga gaatgttgag 1320
    tccttcaagc agaccgatgt ctactccatg gctctgggtg tctgggaaat gacatctcgc 1380
    tgtaatgcag tgggagaagt aaaagattat gagcctccat ttggttccaa ggtgcggggag 1440
    caccctgtg tcgaaagcat gaaggacaac gtgttgagag atcgagggcg accagaaatt 1500
    cccagcttct ggctcaacca ccagggcatc cagatggtgt gtgagacgtt gactgagtgc 1560
25  tgggaccacg acccagaggc ccgtctcaca gcccagtggtg tggcagaacg cttcagttag 1620
    ctggagcatc tggacaggct ctcggggagg agctgctcgg aggagaagat tcctgaagac 1680
    ggctccctaa acactaccaaa atag                                     1704

30  <210> 50
    <211> 609
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

35  <300>
    <302> TGFbeta3
    <310> XM001924

    <400> 50
40  atgtctcatt acaccattat tgagaatatt tgtcctaaag atgaatctgt gaaattctac 60
    agtcccaaga gagtgacttt tcctatcccc caagctgaca tggataagaa gcgattcagc 120
    tttgtcttca agcctgtctt caacacctca ctgctctttc tacagtgtga gctgacgctg 180
    tgtacgaaga tggagaagca ccccagaag ttgcctaagt gtgtgcctcc tgacgaagcc 240
    tgcacctcgc tggacgcctc gataatctgg gccatgatgc agaataagaa gacgttcact 300
45  aagccccctt ctgtgatcca ccatgaagca gaatctaaag aaaaagggtcc aagcatgaag 360
    gaaccaaata caatttctcc accaattttc catggtcttg acaccctaac cgtgatgggc 420
    attgcgtttg cagcctttgt gatcggagca ctctgacgg gggccttggt gtacatctat 480
    tctcacacag gggagacagc aggaaggcag caagtcccca cctccccgcc agcctcggaa 540
    aacagcagtg ctgcccacag catcgggcagc acgcagagca cgccttgctc cagcagcagc 600
50  acggccctag                                     609

    <210> 51
    <211> 3633
55  <212> DNA
    <213> Homo sapiens

    <300>
    <302> EGFR
60  <310> X00588

    <400> 51

```


	atgcgaccct	ccgggacggc	cggggcagcg	ctcctgggcg	tgctggctgc	gctctgccc	60
	gcgagtcggg	ctctggagga	aaagaaagt	tgccaaggca	cgagtaacaa	gctcacgcag	120
	ttgggcactt	ttgaagatca	ttttctcagc	ctccagagga	tggtcaataa	ctgtgaggtg	180
	gtccttggga	atttggaaat	tacctatgtg	cagaggaatt	atgatctttc	cttcttaaag	240
5	accatccagg	aggtggctgg	ttatgtcctc	attgccctca	acacagtggg	gcgaattcct	300
	ttggaaaacc	tgcagatcat	cagaggaaat	atgtactacg	aaaattccta	tgcttagca	360
	gtcttatcta	actatgatgc	aaataaaaacc	ggactgaagg	agctgcccac	gagaaattta	420
	caggaaatcc	tgcattggcg	cgtgcgggtc	agcaacaacc	ctgccctgtg	caacgtggag	480
10	agcatccagt	ggcgggacat	agtcagcagt	gactttctca	gcaacatgtc	gatggacttc	540
	cagaaccacc	tgggcagctg	ccaaaagtgt	gatccaagct	gtcccaatgg	gagctgctgg	600
	gggtgcaggag	aggagaactg	ccagaaactg	accaaataca	tctgtgcccc	gcagtgtctc	660
	gggcgctgcc	gtggcaagtc	ccccagtgac	tgctgccaca	accagtgtgc	tgagggtgc	720
	acaggccccc	gggagagcga	ctgcctgggt	tgccgcaaat	tccgagacga	agccacgtgc	780
	aaggacacct	gccccccact	catgctctac	aacccccacca	cgtaccagat	ggatgtgaac	840
15	cccgagggga	aatacagctt	tgggtgccac	tggtggaaga	agtgtccccg	taattatgtg	900
	gtgacgacac	acggctcgtg	cgtccgagcc	tgtggggccg	acagctatga	gatggaggaa	960
	gacggcgtcc	gcaagtgtaa	gaagtgcgaa	gggccttgcc	gcaaagtgtg	taacgggaata	1020
	gggtattggtg	aattttaaaga	ctcactctcc	ataaatgcta	cgaatattaa	acacttcaaa	1080
	aactgcacct	ccatcagtg	cgatctccac	atcctgccc	tggtatttag	gggtgactcc	1140
20	ttcacacata	ctctcctctc	ggatccacag	gaactggata	ttctgaaaac	cgtaaaggaa	1200
	atcacagggt	tttctgtgat	tcaggcttgg	ctcgaaaaca	ggacggacct	ccatgccttt	1260
	gagaacctag	aatcatcacg	cggcaggacc	aagcaacatg	gtcagttttc	tcttgacgtc	1320
	gtcagcctga	acataacatc	cttgggatta	cgctccctca	aggagataag	tgatggagat	1380
	gtgataat	caggaaacaa	aaatttgtgc	tatgcaataa	caataaactg	gaaaaaactg	1440
25	tttgggacct	ccggtcagaa	aaccaaaatt	ataagcaaca	gaggtgaaaa	cagctgcaag	1500
	gccacaggcc	aggtctgcca	tgcttgtg	tcccccgagg	gctgctgggg	cccggagccc	1560
	agggactg	tctcttgccg	gaatgtcagc	cgaggcagg	aatgctgga	caagtgcag	1620
	cttctggagg	gtgagccaag	ggagtttgtg	gagaactctg	agtgcataca	gtgccacca	1680
	gagtgcctgc	ctcaggccat	gaacatcacc	tgacacagg	ggggaccaga	caactgtatc	1740
30	cagtgtgccc	actacattga	cggcccccac	tgctcaaga	cctgcccggc	aggagtcag	1800
	ggagaaaaca	acaccctgg	ctggaagtac	gcagacggcg	gccatgtgtg	ccacctgtgc	1860
	catccaaact	gcacctacgg	atgcactggg	ccaggctctg	aaggctgtcc	aacgaatggg	1920
	cctaagatcc	cgtcatcg	cactgggatg	gtggggggcc	tctcttgg	gctgtgtgtg	1980
	gccctgggga	tggccctctt	catgcgaagg	cggccacatg	ttcggaagcg	cacgtgctg	2040
35	aggctgctgc	aggagaggga	gcttgtggag	cctcttacac	ccagtggaga	agctcccaac	2100
	caagctctct	tgaggatctt	gaaggaaact	gaattcaaaa	agatcaaagt	gctgggctcc	2160
	gggtgcgttcg	gcacggtgta	taagggactc	tggatcccag	aagggtgagaa	agttaaaatt	2220
	cccgtgcgta	tcaaggaatt	aagagaagca	acatctccga	aagccaacaa	ggaaatctc	2280
	gatgaagcct	acgtgatggc	cagcgtggac	aacccccacg	tggtgcccct	gctgggcac	2340
40	tgctcaccct	ccaccgtgca	actcatcacg	cagctcatgc	ccttcggctg	cctcctggac	2400
	tatgtccggg	aacacaaaga	caatattggc	tcccagtag	tgctcaactg	gtgtgtgcag	2460
	atcgcaaagg	gcatgaacta	cttggaggac	cgtcgcttgg	tgaccgcga	cctggcagcc	2520
	aggaacgtac	tggtgaaaa	accgcagcat	gtcaagatca	cagatttttg	gctggccaaa	2580
	ctgctgggtg	cggaaagagaa	agaataccat	gcagaaggag	gcaaagtgcc	tatcaagtgg	2640
45	atggcattgg	aatcaatttt	acacagaatc	tatacccacc	agagtgatgt	ctggagctac	2700
	ggggtgaccg	tttgggagtt	gatgaccttt	ggatccaagc	catatgacgg	aatccctgcc	2760
	agcgagatct	cctccatcct	ggagaaagga	gaacgcctcc	ctcagccacc	catatgtacc	2820
	atcgatgtct	acatgatcat	ggtcaagtgc	tggatgatag	acgcagatag	tcgcccagag	2880
	ttccgtgagt	tgatcatcga	attctccaaa	atggcccag	acccccagcg	ctacctgtc	2940
50	attcaggggg	atgaaagaat	gcatttgcga	agtcctacag	actccaactt	ctaccgtgcc	3000
	ctgatggatg	aagaagacat	ggacgacgtg	gtggatgccg	acgagtacct	catcccacag	3060
	cagggtctct	tcagcagccc	ctccacgtca	gggaactccc	tctgagctc	tctgagtgc	3120
	accagcaaca	attccaccgt	ggcttgcatt	gatagaaatg	ggctgcaaag	ctgtcccatc	3180
	aaggaagaca	gcttcttgca	gcgatacagc	tcagacccca	caggcgctt	gactgaggac	3240
55	agcatagacg	acaccttcct	cccagtgcct	gaatacataa	accagtccgt	ttccaaaagg	3300
	cccgctggct	ctgtgcagaa	tctgtctctc	cacaatcagc	ctctgaacc	cgcgcccagc	3360
	agagccccac	actaccagga	ccccccagc	actcagtg	gcaaccccg	gtatctcaac	3420
	actgtccagc	ccacctgtgt	caacagcaca	ttcgacagcc	ctgcccactg	ggcccagaaa	3480
	ggcagccacc	aaattagcct	ggacaaccct	gactaccagc	aggacttctt	ttccaaggaa	3540
60	gccaagccaa	atggcatctt	taagggtccc	acagctgaaa	atgcagaata	cctaagggtc	3600
	gcgccacaaa	gcagtgaatt	tattggagca	tga			3633

<210> 52
 <211> 3768
 <212> DNA

5 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ERBB2
 <310> NM004448

10

<400> 52
 atggagctgg cggccttgtg ccgctggggg ctctctctcg cctctcttgc ccccgaggacc 60
 gcgagcacc aagtgtgcac cggcacagac atgaagctgc ggctccctgc cagtcccag 120
 acccacctgg acatgtctcg ccacctctac cagggctgcc aggtggtgca gggaaacctg 180
 15 gaactcacct acctgcccac caatgccagc ctgtctctcc tgcaggatat ccaggagggtg 240
 cagggctacg tgctcatcgc tcacaaccaa gtgaggcagg tccactgca gaggctgcgg 300
 attgtgcgag gcaccagct ctttgaggac aactatgccc tggccgtgct agacaatgga 360
 gaccgctga acaataccac ccctgtcaca ggggcctccc caggaggcct gcgggagctg 420
 cagcttcgaa gcctcacaga gatcttgaaa ggaggggtct tgatccagcg gaacccccag 480
 20 ctctgtacc aggacacgat tttgtggaag gacatcttcc acaagaacaa ccagctggct 540
 ctacactga tagacacaa ccgctctcgg gcctgccacc cctgttctcc gatgtgtaag 600
 ggctcccgtc gctggggaga gagttctgag gattgtcaga gcctgacgcg cactgtctgt 660
 gccggtggct gtgcccgtg caaggggcca ctgccactg actgctgcca tgagcagtgt 720
 gctgccggct gcacgggccc caagcactct gactgcctgg cctgcctcca cttcaaccac 780
 25 agtggcatct gtgagctgca ctgcccagcc ctggtcacct acaacacaga caggtttgag 840
 tccatgcccc atcccagagg ccggtatata ttcggcgcca gctgtgtgac tgccctgtcc 900
 tacaactacc tttctacgga cgtgggatcc tgcacctcg tctgccccct gcacaaccaa 960
 gaggtgacag cagaggatgg aacacagcgg tgtgagaagt gcagcaagcc ctgtgcccga 1020
 gtgtgctatg gtctgggcat ggagcacttg cgagagggtga gggcagttac cagtgccaat 1080
 30 atccaggagt ttgtctggctg caagaagatc tttgggagcc tggcatttct gccggagagc 1140
 tttgatgggg acccagcctc caacactgcc ccgctccagc cagagcagct ccaagtgttt 1200
 gagactctgg aagatctac aggttaccta tacatctcag catggccgga ccgctgctc 1260
 gacctcagcg tcttccagaa cctgcaagta atccggggac gaattctgca caatggcgcc 1320
 tactcgctga ccctgcaagg gctgggcatc agctggctgg ggctgcgctc actgagggaa 1380
 35 ctgggcagtg gactggcct catccaccat aacacccacc tctgcttcgt gcacacgggtg 1440
 ccctgggacc agctctttcg gaacccgcac caagctctgc tccacactgc caaccggcca 1500
 gaggacagtg gtgtgggoga gggcctggcc tgccaccagc tgtgcccccg agggcactgc 1560
 tgggtccag gcccaccca gtgtgtcaac tgcagccagt tccttcgggg tccttcgggg 1620
 gtggaggaat gccgagtaact gcaggggctc ccagggaggt atgtgaatgc caggcactgt 1680
 40 ttgccgtgcc accctgagtg tcagccccag aatggctcag tgacctgttt tggaccggag 1740
 gctgaccagt gtgtggcctg tgcccactat aaggaccctc ccttctgcgt ggcccgtgc 1800
 ccagcgggtg tgaacacctga cctctctctac atgcccactc ggaagtcttc agatgaggag 1860
 ggcgcatccc agccttgccc catcaactct acccactcct gtgtggacct ggatgacaag 1920
 45 ggctgccccg ccgagcagag agccagcctc ctgacgtcca tctgtctctgc caggagtgcc 1980
 attctgctgg tctgtggtctt ggggggtggtc tttgggatcc tcatcaagcg acggcagcag 2040
 aagatccgga agtacacgat gcggagactg ctgcaggaaa cggagctggg ggagccgctg 2100
 acacctagcg gagcgatgcc caaccaggcg cagatgcgga tcctgaaaga gacggagctg 2160
 aggaagggtga aggtgcttgg atctggcgct tttggcacag tctacaaggg catctggatc 2220
 cctgatgggg agaatgtgaa aattccagtg gccatcaaag tgttgaggga aaacacatcc 2280
 50 cccaaagcca acaaagaaat cttagacgaa gcatacgtga tggctgggtg gggctcccc 2340
 tatgtctccc gccttctggg catctgcctg acatccacgg tgcagctggg gacacagctt 2400
 atgccctatg gctgcctctt agaccatgtc cgggaaaacc gcggacgcct gggctcccag 2460
 gacctgctga actggtgtat gcagattgcc aaggggatga gctacctgga ggatgtgcgg 2520
 ctgtacaca gggacttggc cgctcggaac gtgtgtgtca agagtccaa ccatgtcaaa 2580
 55 attacagact tcgggctggc tcggctgctg gacattgacg agacagagta ccatgcagat 2640
 gggggcaagg tgcccatcaa gtggatggcg ctggagtcca ttctccgccc gcgggtcacc 2700
 caccagagtg atgtgtggag ttatggtgtg actgtgtggg agctgatgac ttttggggcc 2760
 aaaccttacg atgggatccc agcccgggag atccctgacc tgctggaaaa gggggagcgg 2820
 ctgccccagc ccccatctg caccattgat gtctacatga tcatgggtcaa atgttggtg 2880
 60 attgactctg aatgtcggcc aagattccgg gagttggtgt ctgaattctc ccgcatggcc 2940
 agggacccc agcgttttgt ggtcatccag aatgaggact tggggccagc cagtcccttg 3000
 gacagcacct tctaccgctc actgctggag gacgatgaca tgggggacct ggtggatgct 3060

5 gaggagtatc tggtagccca gcagggettcc ttctgtccag accctgcccc gggcgctggg 3120
 ggcatggtcc accacaggca ccgcagctca tctaccagga gtggcggtgg ggacctgaca 3180
 ctagggtctgg agccctctga agaggaggcc cccagggtctc cactggcacc ctccgaaggg 3240
 gctgggtccg atgtatttga tggtagacctg ggaatggggg cagccaaggg gctgcaaagc 3300
 ctccccacac atgaccccag ccctctacag cggtagagtg aggaccccac agtaccctctg 3360
 ccctctgaga ctgatggcta cgttgcccc ctagacctga gccccagcc tgaatatgtg 3420
 aaccagccag atgttcggcc ccagccccct tcgccccgag agggccctct gcctgctgcc 3480
 cgacctgctg gtgccactct ggaaagggcc aagactctct cccaggga gaatggggtc 3540
 gtcaaagacg tttttgcctt tgggggtgcc gtggagaacc ccgagtactt gacaccccag 3600
 10 ggaggagtctg cccctcagcc ccacctctt cctgccttca gccagcctt cgacaacctc 3660
 tattactggg accaggaccc accagagcgg ggggctccac ccagcacctt caaagggaca 3720
 cctacggcag agaaccaga gtacctgggt ctggacgtgc cagtgtga 3768

15 <210> 53
 <211> 1986
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> ERBB3
 <310> XM006723

25 <400> 53
 atgcacaact tcagtgtttt ttccaatttg acaaccattg gaggcagaag cctctacaac 60
 cggggcttct cattgttgat catgaagaac ttgaatgtca catctctggg cttccgatcc 120
 ctgaaggaaa ttagtgctgg gcgtatctat ataagtgcc aataggcagct ctgctaccac 180
 cactctttga actggaccaa ggtgcttcgg gggcctacgg aagagcgact agacatcaag 240
 cataatcggc cgcgcagaga ctgcgtggca gaggggcaaag tgtgtgacct actgtgctcc 300
 30 tctgggggat gctggggccc aggccttggg cagtgccttg cctgtcgaaa ttatagccga 360
 ggaggtgtct gtgtgaccca ctgcaacttt ctgaatgggg agcctcgaga atttgccat 420
 gaggccgaat gcttctcctg ccacctggaa tgccaacca tggagggcac tggcacatgc 480
 aatggctcgg gctctgatac ttgtgctcaa tgtgcccatt ttcgagatgg gccccactgt 540
 gtgagcagct gccccatgg agtcttaggt gccaaaggcc caatctacaa gtaccagat 600
 35 gttcagaatg aatgtcggcc ctgccatgag aactgcaccc aggggtgtaa aggaccagag 660
 cttcaagact gtttaggaca aacactgggt ctgatcggca aaacctatct gacaatgggt 720
 ttgacagtga tagcaggatt ggtagtgtat ttcattgatgc tgggcggcac ttttctctac 780
 tggcgtgggc gccgattca gaataaaagg gctatgaggc gatacttggg acgggggtgag 840
 agcatagagc ctctggacct cagtgagaag gctaacaaag tcttggccag aatcttcaaa 900
 40 gagacagagc taaggaagct taaagtgtct ggctcgggtg tctttggaac tgtgcacaaa 960
 ggagtgtgga tccctgaggg tgaatcaatc aagattccag tctgcattaa agtcattgag 1020
 gacaagagtg gacggcagag ttttcaagct gtgacagatc atatgctggc cattggcagc 1080
 ctggaccatg cccacattgt aaggctgtct ggactatgcc cagggtcatc tctgcagctt 1140
 gtactcaat atttgctct gggttctctg ctggatcatg tgagacaaca ccgggggggca 1200
 45 ctggggccac agctgctgct caactgggga gtacaaattg ccaagggaat gtactacctt 1260
 gaggaacatg gtatggtgca tagaaacctg gctgcccga acgtgctact caagtcaccc 1320
 agtcagggtc aggtggcaga ttttggtgtg gctgacctgc tgcctcctga tgataagcag 1380
 ctgctataca gtgaggccaa gactccaatt aagtggatgg cccttgagag tatccacttt 1440
 gggaaataca cacaccagag tgaatgtctg agctatgggt tgacagtgtg ggagttgatg 1500
 50 accttcgggg cagagcccta tgcagggtta cgattggctg aagtaccaga cctgctagag 1560
 aaggggggagc ggttggcaca gcccagatc tgcacaattg atgtctacat ggtgatggtc 1620
 aagtgttgga tgattgatga gaacattcgc ccaaccttta aagaactagc caatgagttc 1680
 accaggatgg cccgagaccc accacggtat ctggtcataa agagagagag tgggcctgga 1740
 atagcccctg ggccagagcc ccattggtctg acaaacaaga agctagagga agtagagctg 1800
 55 gagccagaac tagacctaga cctagacttg gaagcagagg aggacaacct gggcaaccac 1860
 acactgggct ccgacctcag cctaccagtt ggaacactta atcggccacg tgggagccag 1920
 agccttttaa gtccatcatc tggatacatg ccatgaacc agggtaatct tggggttctt 1980
 ccttag 1986

60 <210> 54
 <211> 1437

<212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
5 <302> ERBB4
<310> XM002260

<400> 54
10 atgatgtacc tgggaagaaag acgactcggtt catcggggatt tggcagcccg taatgtctta 60
gtgaaatctc caaaccatgt gaaaatcaca gatttttgggc tagccagact cttggaagga 120
gatgaaaaag agtacaatgc tgatggagga aagatgccaa ttaaattggat ggctctggag 180
tgtatacatt acaggaaatt caccatcag agtgacgttt ggagctatgg agttactata 240
tgggaactga tgaccttttg aggaataccc tatgatggaa ttccaacgcg agaaatccct 300
gattttattag agaaaggaga acgtttgcct cagcctccca tctgactat tgacgtttac 360
15 atgggtcatgg tcaaattgttg gatgattgat gctgacagta gacctaaatt taaggaaactg 420
gctgctgagt tttcaaggat ggctcgagac cctcaaagat acctagtatt tcaggggtgat 480
gatcgtatga agcttcccag tccaaatgac agcaagttct ttcagaatct cttggatgaa 540
gaggatttgg aagatatgat ggatgctgag gagtacttgg tccctcagga tttcaacatc 600
ccacctccca tctatacttc cagagcaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660
20 agccctcctc ctgcctacac ccccatgtca ggaaaccagt ttgtataccg agatggaggt 720
tttgctgctg aacaaggagt gtctgtgccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780
gctcctgtgg cacaggggtgc tactgtgtag atttttgatg actcctgctg taatggcacc 840
ctacgcaagc cagtggcacc ccatgtccaa gaggacagta gcaccagag gtacagtgtc 900
gacccaccg tgtttgcccc agaacggagc ccacgaggag agctggatga ggaagggtac 960
25 atgactccta tgcgagacaa acccaacaa gaatacctga atccagtga ggagaaccct 1020
tttgtttctc ggagaaaaaa tggagacctt caagcattgg ataatcccga atatcacaat 1080
gcatccaatg gtccacccaa ggccgaggat gagtatgtga atgagccact gtacctcaac 1140
acctttgcc aacaccttggg aaaagctgag tactgaaga acaacatact gtcaatgcca 1200
gagaaggcca agaaagcgtt tgacaacctt gactactgga accacagcct gccacctcgg 1260
30 agcaccttcc agcacccaga ctacctgcag gagtacagca caaaatattt ttataaacag 1320
aatgggcgga tccggcctat tgtggcagag aatcctgaat acctctctga gttctcctg 1380
aagccaggca ctgtgctgcc gcctccacct tacagacacc ggaatactgt ggtgtaa 1437

35 <210> 55
<211> 627
<212> DNA
<213> Homo sapiens

40 <300>
<302> FGF10
<310> NM004465

<400> 55
45 atgtggaaat ggatactgac acattgtgcc tcagcctttc cccacctgcc cggctgctgc 60
tgctgctgct ttttgttgcg gttcttgggtg tcttccgtcc ctgtcacctg ccaagccctt 120
ggtcaggaca tgggtgtcac agaggccacc aactcttctt cctcctcctt ctcctctcct 180
tccagcgcgg gaaggcatgt gcggagctac aatcaccttc aaggagatgt ccgctggaga 240
aagctattct ctttcaccaa gtactttctc aagattgaga agaacgggaa ggtcagcggg 300
50 accaagaagg agaactgccc gtacagcatc ctggagataa catcagtaga aatcggagt 360
gttgccgtca aagccattaa cagcaactat tacttagcca tgaacaagaa ggggaaactc 420
tatggctcaa aagaatttaa caatgactgt aagctgaagg agaggataga ggaaaatgga 480
tacaatacct atgcatcatt taactggcag cataatggga ggcaaatgta tgtggcattg 540
aatggaaaag gagctccaag gagaggacag aaaacacgaa ggaaaaacac ctctgctcac 600
55 tttcttccaa tgggtgtaca ctcatag 627

<210> 56
<211> 679
60 <212> DNA
<213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF11
 <310> XM008660

5 <400> 56
 aatggcgccg ctggccagta gcctgatccg gcagaagcgg gaggtccgcg agcccggggg 60
 cagccggccg gtgtcggcgc agcggcgcggt gtgtcccccg ggcaccaagt ccctttgcca 120
 gaagcagctc ctcatcctgc tgtccaagggt ggcactgtgc gggggggcggc ccgcgcggcc 180
 ggaccgcggc ccggagcctc agctcaaagg catcgtcacc aaactgttct gccgccaggg 240
 10 tttctacctc caggcgaatc ccgacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300
 cttcaccacac ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360
 gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgtct tacagttcgc cgcatttcac 420
 agctgagtggt cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480
 tctctaccgc cagcgtcggt ctggccgggc ctggtacctc ggcttgaca aggagggcca 540
 15 ggtcatgaag ggaaccgag ttaagaagac caaggcagct gcccactttc tgcccaagct 600
 cctggagggtg gccatgtacc aggagccttc tctccacagt gtccccgagg cctccccctc 660
 cagtccccct gccccctga 679

20 <210> 57
 <211> 732
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25 <300>
 <302> FGF12
 <310> NM021032

<400> 57
 30 atggctgcgg cgatagccag ctcccttgatc cggcagaagc ggcaggcgag ggagtccaac 60
 agcgaccgag tgctcgccctc caagcgccgc tccagcccca gcaaagacgg gcgctccctg 120
 tgcgagaggc acgtcctcgg ggtgttcagc aaagtgcgct tctgcagcgg ccgcaagagg 180
 ccggtgaggc ggagaccaga accccagctc aaagggattg tgacaagggtt attcagccag 240
 cagggatact tcctgcagat gcaccagat ggtaccattg atgggaccaa ggacgaaaac 300
 35 agcgactaca ctctcttcaa tctaattccc gtgggcctgc gtgtagtggc catccaagga 360
 gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatgtt 420
 ttcactccag aatgcaaatt caaggaatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480
 tccacactgt accgcagca agaatcagc cgagcttggg ttctgggact caataaagaa 540
 ggtcaaatta tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600
 40 aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccatcgctac atgaaattgg agaaaaacaa 660
 gggcgttcaa ggaaaagttc tggaacacca accatgaatg gaggcaaagt tgtgaatcaa 720
 gattcaacat ag 732

45 <210> 58
 <211> 738
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

50 <300>
 <302> FGF13
 <310> XM010269

<400> 58
 55 atggcgccg ctatcgccag ctcgctcatc cgtcagaaga ggcaagcccg cgagcgcgag 60
 aaatccaacg cctgcaagtg tgtcagcagc ccagcaaaag gcaagaccag ctgcgacaaa 120
 aacaagttaa atgtcttttc ccgggtcaaa ctcttcgggt ccaagaagag gcgcagaaga 180
 agaccagagc ctcagcttaa gggatatagt accaagctat acagccgaca aggctaccac 240
 ttgcagctgc aggcggtatg aaccattgat ggcaccaaag atgaggacag cacttacact 300
 60 ctgtttaacc tcatccctgt gggctctgca gtgggtggcta tccaaggagt tcaaaccaag 360
 ctgtacttgg caatgaacag tgagggatac ttgtacacct cggaactttt cacacttag 420
 tgcaaatcca aagaatcagt gtttgaaaat tattatgtga catattcate aatgatatac 480

5 cgtcagcagc agtcaggccg aggggtggtat ctgggtctga acaaagaagg agagatcatg 540
 aaaggcaacc atgtgaagaa gaacaagcct gcagctcatt ttctgcctaa accactgaaa 600
 gtggccatgt acaaggagcc atcactgcac gatctcacgg agttctcccg atctggaagc 660
 gggaccccaa ccaagagcag aagtgtctct ggcggtgctga acggaggcaa atccatgagc 720
 cacaatgaat caacgtag 738

10 <210> 59
 <211> 624
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> FGF16
 <310> NM003868

20 <400> 59
 atggcagagg tggggggcgt cttcgccctcc ttggactggg atctacacgg cttctcctcg 60
 tctctgggga acgtgccctt agctgactcc ccaggtttcc tgaacgagcg cctgggccaa 120
 atcgagggga agctgcagcg tggctcacc acagacttcg ccacctgaa ggggacccg 180
 cggcgccgcc agctctactg ccgcaccggc ttccacctgg agatcttccc caacggcacg 240
 gtgcacggga cccgccacga ccacagccgc ttccgaatcc tggagtattat cagcctggct 300
 gtggggctga tcagcatccg gggagtggac tctggcctgt acctaggaat gaatgagcga 360
 ggagaactct atgggtcgaa gaaactcaca cgtgaatgtg ttttccggga acagtttgaa 420
 25 gaaaactggg acaacaccta tgcctcaacc ttgtacaaac attcggactc agagagacag 480
 tattacgtgg ccctgaacaa agatggctca cccggggagg gatacaggac taaacgacac 540
 cagaaattca ctcacttttt acccaggcct gtagatcctt ctaagtgtgc ctccatgtcc 600
 agagacctct ttcactatag gtaa 624

30 <210> 60
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

35 <300>
 <302> FGF17
 <310> XM005316

40 <400> 60
 atgggagccg cccgcctgct gcccacacctc actctgtgct tacagctgct gattctctgc 60
 tgtcaaactc agggggagaa tcacccgtct cctaatttta accagtacgt gagggaccag 120
 ggcgccatga ccgaccagct gaggcggcg cagatccgcg agtaccaact ctacagcagg 180
 45 accagtggca agcacgtgca ggtcaccggg cgtcgcatct ccgccaccgc cgaggacggc 240
 aacaagtttg ccaagctcat agtggagacg gacacgtttg gcagccgggt tcgcatcaaa 300
 ggggctgaga gtgagaagta catctgtatg aacaagaggg gcaagctcat cgggaagccc 360
 agcgggaaga gcaaagactg cgtgttcacg gagatcgtgc tggagaacaa ctatacggcc 420
 ttccagaacg cccggcacga gggctggttc atggccttca cgcggcaggg gcggccccgc 480
 caggcttccc gcagccgcca gaaccagcgc gaggccact tcatcaagcg cctctaccaa 540
 50 ggccagctgc ccttcccaa ccacgcccag aagcagaagc agttcgagtt tgtgggctcc 600
 gccccacccc gccggaccaa gcgcacacgg cggccccagc ccctcacgta g 651

55 <210> 61
 <211> 624
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF18
 <310> AF075292

<400> 61
 atgtattcag cgccctccgc ctgcacttgc ctgtgtttac acttctctgct gctgtgcttc 60
 caggtacagg tgctgggtgc cgaggagaac gtggacttcc gcatccacgt ggagaaccag 120
 acgcgggctc gggacgatgt gagccgtaag cagctgcggc tgtaccagct ctacagccgg 180
 5 accagtggga aacacatcca ggtcctgggc cgcaggatca gtgcccgcgg cgaggatggg 240
 gacaagtatg cccagctcct agtggagaca gacaccttcg gtagtcaagt ccggatcaag 300
 ggcaaggaga cggaattcta cctgtgcatg aaccgcaaag gcaagctcgt ggggaagccc 360
 gatggcacca gcaaggagtg tgtgttcacg gagaagggtc tggagaacaa ctacacggcc 420
 ctgatgtcgg ctaagtactc cggctggtac gtgggcttca ccaagaaggg gcggccgcgg 480
 10 aagggcccca agaccgggga gaaccagcag gacgtgcatt tcatgaagcg ctaccccaag 540
 gggcagccgg agcttcagaa gcccttcaag tacacgacgg tgaccaagag gtcccgtcgg 600
 atccggccca cacacctgac ctacg 624

15 <210> 62
 <211> 651
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF19
 <310> AF110400

25 <400> 62
 atgcgagcgg ggtgtgtggt ggtccacgta tggatcctgg ccggcctctg gctggccgtg 60
 gccggggcgc ccctcgccctt ctcgagcggc gggccccacg tgcactacgg ctggggcgac 120
 cccatccgcc tgcggcacct gtacacctcc gggccccacg ggctctccag ctgcttcctg 180
 cgcacccgtg ccgacggcgt cgtggactgc gcgcggggcc agagcgcgca cagtttgctg 240
 gagatcaagg cagtcgctct gcggaccgtg gccatcaagg gcgtgcacag cgtgcggtac 300
 30 ctctgcatgg gcgcccagcg caagatgcag gggctgcttc agtactcggg ggaagactgt 360
 gctttcgagg aggagatccg ccagatggc tacaatgtgt accgatccga gaagcaccgc 420
 ctcccgggtc ccctgagcag tgccaaacag cggcagctgt acaagaacag aggccttctt 480
 ccactctctc atttctgccc catgctgccc atggtcccag aggagcctga ggacctcagg 540
 ggccacttgg aatctgacat gttctcttcg cccttgaga ccgacagcat ggacctattt 600
 35 gggcttgtca ccggactgga ggccgtgagg agtcccagct ttgagaagta a 651

40 <210> 63
 <211> 468
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <400> 63
 atggctgaag gggaaatcac caccttcaca gccctgaccg agaagtttaa tctgcctcca 60
 ggggaattaca agaagcccaa actcctctac tgtagcaacg ggggccactt cctgaggatc 120
 cttccggatg gcacagtgga tgggacaagg gacaggagcg accagcacat tcagctgcag 180
 ctcaagtgcg aaagcgtggg ggaggtgtat ataaagagta ccgagactgg ccagtacttg 240
 gccatggaca ccgacgggct tttatacggc tcacagacac caaatgagga atgtttgttc 300
 ctggaaaggc tggaggagaa ccattacaac acctatatat ccaagaagca tgcagagaag 360
 50 aattggtttg ttggcctcaa gaagaatggg agctgcaaac gcggtcctcg gactcactat 420
 ggccagaaaag caatcttgtt tctccccctg ccagtctctt ctgattaa 468

55 <210> 64
 <211> 636
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> FGF20
 <310> NM019851

<400> 64
 atggctccct tagccgaagt cgggggcttt ctgggaggcc tggagggtt gggccagcag 60
 gtgggttcgc atttcctgtt gcctcctgcc ggggagcggc cgcgctgct gggcgagcgc 120
 5 aggaagcgcg cggagcggag cggcgcggc gggcggggg ctgcgcagct ggcgcacctg 180
 cacggcatcc tgcgcgcgcg gcagctctat tgcgcacccg gcttccacct gcagatcctg 240
 cccgacggca gcgtgcaggg caccggcgag gaccacagcc tcttcggtat cttggaattc 300
 atcagtgtgg cagtgggact ggtcagtatt agaggtgtgg acagtggctc ctatcttgga 360
 atgaatgaca aaggagaact ctatggatca gagaaactta cttccgaatg catctttagg 420
 10 gagcagtttg aagagaactg gtataacacc tattcatcta acatatataa acatggagac 480
 actggccgca ggtattttgt ggcacttaac aaagacggaa ctccaagaga tggcgccagg 540
 tccaagaggc atcagaaatt tacacatttc ttacctagac cagtggatcc agaaagagtt 600
 ccagaattgt acaaggacct actgatgtac acttga 636

15 <210> 65
 <211> 630
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF21
 <310> XM009100

25 <400> 65
 atggactcgg acgagaccgg gtctcagcac tcaggactgt gggtttctgt gctggctggg 60
 cttctgctgg gagcctgcca ggcacacccc atccctgact ccagtcctct cctgcaattc 120
 gggggccaag tccggcagcg gtacctctac acagatgatg ccagcagac agaagcccac 180
 ctggagatca gggaggatgg gacggtgggg ggcgctgctg accagagccc gaaagtctc 240
 ctgcagctga aagccttgaa gccgggagtt attcaaactt tgggagtcaa gacatccagg 300
 30 ttctctgtgcc agcggccaga tggggccctg tatggatcgc tccactttga ccctgaggcc 360
 tgcagcttcc gggagctgct tcttgaggac ggatacaatg tttaccagtc cgaagcccac 420
 ggcctcccgc tgcacctgcc agggaaacaag tccccacacc gggaccctgc accccgagga 480
 ccagctcgct tcctggccact accaggcctg cccccgcac tcccggagcc acccggaatc 540
 ctggccccc agcccccca tgtgggtccc tcggaccctc tgagcatggt gggaccttcc 600
 35 cagggccgaa gccccagcta cgcttctctga 630

40 <210> 66
 <211> 513
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> FGF22
 <310> XM009271

50 <400> 66
 atgcgcgcgc gcctgtggct gggcctggcc tggctgctgc tggcgcgggc gccggacgcc 60
 gcgggaaccc cgagcgcgct gcggggaccg cgcagctacc cgcacctgga gggcgacgtg 120
 cgctggcggc gcctcttctc ctccactcac ttcttcctgc gcgtggatcc cggcgccgcg 180
 gtgcagggca cccgctggcg ccacggccag gacagcatcc tggagatccg ctctgtacac 240
 gtgggctgct tggctcatcaa agcagtgctc tcaggcttct acgtggccat gaaccgcccg 300
 ggccgcctct acgggtcgcg actctacacc gtggactgca gggtccggga gcgcacgaa 360
 55 gagaacggcc acaacacctc cgcctcacag cgctggcgcc gccgcggcca gcccatgttc 420
 ctggcgctgg acaggagggg ggggcccccg ccaggcgggc ggacgcggcg gtaccacctg 480
 tccgcccact tcctgcccgt cctggtctcc tga 513

60 <210> 67
 <211> 621
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF4
 <310> NM002007

5

<400> 67
 atgtcggggc cccgggacggc cgcggtagcg ctgctcccgg cggtcctgct ggccttgctg 60
 gcgccctggg cgggccgagg gggcgccgcc gcacccactg caccacaacgg cacgctggag 120
 gccgagctgg agcgccgctg ggagagcctg gtggcgctct cgttggcgcg cctgccgggtg 180
 10 gcagcgcagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactacct gctgggcata 240
 aagcggctgc ggcggctcta ctgcaacgtg ggcacggct tccacctcca ggcgctcccc 300
 gacggccgca tcggcgggcg gcacgcggac acccgcgaca gcctgctgga gctctcgccc 360
 gtggagcggg gcgtggtgag catcttcggc gtggccagcc gggtcttcgt ggccatgagc 420
 agcaagggca agctctatgg ctgcgccctt tccaccgat agtgcacgtt caaggagatt 480
 15 ctcttcccca acaactacaa cgcctacgag tcctacaagt acccgggcat gttcatcgcc 540
 ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtgt cggccaccat gaaggtcacc 600
 cacttcctcc ccaggctgtg a 621

20

<210> 68
 <211> 597
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25

<300>
 <302> FGF6
 <310> NM020996

30

<400> 68
 atgtcccggg gagcaggacg tctgcagggc acgctgtggg ctctcgtctt cctaggcatac 60
 ctagtgggca tgggtggtgcc ctgcctgca ggcacccgtg ccaacaacac gctgctggac 120
 tcgaggggct ggggcacccct gctgtccagg tctcgcgcgg ggctagctgg agagattgcc 180
 ggggtgaact gggaaagtgg ctatttgggtg gggatcaagc ggcagcggag gctctactgc 240
 aacgtgggca tcggctttca cctccagggtg ctccccgacg gccggatcag cgggacccac 300
 35 gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tccactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360
 tttggagtga gaagtgcctt ctctggtgcc atgaacagta aaggaagatt gtacgcaacg 420
 cccagcttcc aagaagaatg caagttcaga gaaaccctcc tgccaacaa ttacaatgcc 480
 tacgagtcag acttgtaaca agggacctac attgccctga gcaaatacgg acgggtaaag 540
 cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa 597

40

<210> 69
 <211> 150
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45

<300>
 <302> FGF7
 <310> XM007559

50

<400> 69
 atgtcttggc aatgcacttc atacacaatg actaatctat actgtgatga tttgactcaa 60
 aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat tctgattcct attcaccttt tgtttatgaa 120
 tggaaagctt tgtgcaaaat atacatataa 150

55

<210> 70
 <211> 628
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60

<300>

<302> FGF9

<310> XM007105

<400> 70

5	gatggctccc	ttaggtgaag	ttgggaacta	tttcgggtgtg	caggatgcgg	taccgtttgg	60
	gaatgtgccc	gtgttgccgg	tggacagccc	ggtttttgta	agtgaccacc	tgggtcagtc	120
	cgaagcaggg	gggctcccca	ggggaccgcg	agtcaaggac	ttggatcatt	taaaggggat	180
	tctcaggcgg	aggcagctat	actgcaggac	tggatttcac	ttagaaatct	tccccaatgg	240
	tactatccag	ggaaccagga	aagaccacag	ccgatttggc	attctggaat	ttatcagtat	300
10	agcagtgggc	ctggtcagca	ttcgaggcgt	ggacagtggg	ctctacctcg	ggatgaatga	360
	gaagggggag	ctgtatggat	cagaaaaact	aaccaagag	tgtgtattca	gagaacagtt	420
	cgaagaaaac	tgggtataata	cgtactcatc	aaacctatat	aagcacgtgg	acactggaag	480
	gcgatactat	gttgcatata	ataaagatgg	gaccccgaga	gaagggacta	ggactaaacg	540
	gcaccagaaa	ttcacacatt	ttttacctag	accagtggac	cccgacaaag	tacctgaact	600
15	gtataaggat	attctaagcc	aaagttga				628

<210> 71

<211> 2469

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> FGFR1

<310> NM000604

<400> 71

	atgtggagct	ggaagtgcct	cctcttcttg	gctgtgctgg	tcacagccac	actctgcacc	60
	gctaggccgt	ccccgacctt	gcctgaacaa	gcccagccct	ggggagcccc	tgtggaagtg	120
30	gagtccttcc	tgggtccaccc	cggtgacctg	ctgcagcttc	gctgtcggct	gcgggacgat	180
	gtgcagagca	tcaactggct	gcgggacggg	gtgcagctgg	cggaaagcaa	ccgcaccgcg	240
	atcacagggg	aggaggtgga	ggtgcaggac	tccgtgcccg	cagactccgg	cctctatgct	300
	tgcgtaacca	gcagcccctc	gggcagtgcg	accacctact	tctccgtcaa	tgtttcagat	360
	gctctcccct	cctcggagga	tgatgatgat	gatgatgact	cctcttcaga	ggagaaagaa	420
35	acagataaca	ccaaaacaaa	ccgtatgccc	gtagctccat	attggacatc	cccagaaaag	480
	atggaaaaga	aattgcatgc	agtgcgggct	gccaagacag	tgaagttcaa	atgcccttcc	540
	agtgggaccc	caaacccac	actgcgctgg	ttgaaaaatg	gcaaagaatt	caaacctgac	600
	cacagaattg	gaggtctaaa	ggtccgttat	gccacctgga	gcatacataat	ggactctgtg	660
	gtgccctctg	acaaggggcaa	ctacacctgc	atttgtggaga	atgagtacgg	cagcatcaac	720
40	cacacatacc	agctggatgt	cgtggagcgg	tcccctcacc	ggcccatcct	gcaagcaggg	780
	ttgcccgcga	acaaaacagt	ggccctgggt	agcaacgtgg	agttcatgtg	taaggtgtac	840
	agtgacccgc	agccgcacat	ccagtggcta	aagcacatcg	aggtgaatgg	gagcaagatt	900
	ggcccagaca	acctgcctta	tgtccagatc	ttgaagactg	ctggagttaa	taccaccgac	960
	aaagagatgg	agggtgctta	cttaagaatc	gtctcctttg	aggacgcagg	ggagtatacg	1020
45	tgcttggcgg	gtaactctat	cggactctcc	catcaactctg	catggttgac	cgttctggaa	1080
	gccctggaag	agaggccggc	agtgatgacc	tgcgccctgt	acctggagat	catcatctat	1140
	tgcacagggg	ccttctctcat	ctcctgcatg	gtggggctcg	tcatcgtcta	caagatgaag	1200
	agtgggtacca	agaagagtga	cttccacagc	cagatggctg	tgcacaagct	ggccaagagc	1260
	atccctctgc	gcagacaggt	aacagtgtct	ctgactcca	gtgcatccat	gaactctggg	1320
50	gttctctctg	ttcggccatc	acggctctcc	tccagtggga	ctcccatgct	agcaggggtc	1380
	tctgagtatg	agcttcccga	agaccctcgc	tgggagctgc	ctcgggacag	actgggtcta	1440
	ggcaaacccc	tgggagaggg	ctgctttggg	caggtgggtg	tggcagaggg	tatcgggctg	1500
	gacaaggaca	aacccaaccg	tgtgacaaaa	gtggctgtga	agatgttgaa	gtcggacgca	1560
	acagagaaaag	acttgtcaga	cctgatctca	gaaatggaga	tgatgaagat	gatcgggaag	1620
55	cataagaata	tcatcaacct	gctggggggc	tgcacgcagg	atgggtccctt	gtatgtcatc	1680
	gtggagtatg	ggtcccaagg	caacctctgc	agttacctgc	agggccggag	gccccagggg	1740
	ctggaatact	gctacaaccc	cagccacaa	ccagaggagc	agctctcctc	caaggacctg	1800
	gtgtcctgcy	cctaccaggt	ggcccagagg	atggagtatc	tggcctccaa	gaagtgcata	1860
	caccgagacc	tggcagccag	gaatgtcctg	gtgacagagg	acaatgtgat	gaagatagca	1920
60	gactttggcc	tgcacgggga	cattcaccac	atcgactact	ataaaaagac	aaccaacggc	1980
	cgactgcctg	tgaagtggat	ggcacccgag	gcattatattg	accggatcta	caccaccag	2040
	agtgatgtgt	ggtctttcgg	ggtgctcctg	tgggagatct	tcactctggg	cggctcccca	2100

5	taccgccgtg aagcccagta ccctcacaga acctccaacc cccagacacc ctgcccgagg cgcccgctga	tgccctgtgga actgcaccaa gacccacctt aggagtagct ggagctctac agccctgcct	ggaaccttttc cgagctgtac caagcagctg ggacctgtcc gtgctcctca gccccgacac	aagctgctga atgatgatgc gtggaagacc atgcccctgg ggggaggatt ccagcccagc	aggagggtca gggactgctg tggaccgcat accagtactc ccgtcttctc ttgccaatgg	cgcgatggac gcatgcagtg cgtggccttg ccccagcttt tcatgagccg cggactcaaa	2160 2220 2280 2340 2400 2460 2469
10	<210> 72 <211> 2409 <212> DNA <213> Homo sapiens						
15	<300> <302> FGFR4 <310> XM003910						
20	<400> 72						
25	atgcggctgc tccctggagg caagagcagg gagcgtgggt ggctggaggg tgccctggcac ttgacctcca agttaccccc gcagtacctg accatccgct cggtgcgcgc acatacacct gtgctggagc gccgtgggtg atccagtggt tatgtgcaag cggaacgtgt ctctcctacc gcagcgcccc gctgtgctcc cgcccccccc gagtcaggct agcggccccc gagttccccc gtagtacgtg gccgtcaaga atggagggtga accaggaagg ttcctgcagg gagggggcgc cagtatctgg actgaggaca gactactata ttgtttgacc gagatcttca ctgctgcggg ctgatgcgtg gagggcgtgg ttcgggacct gtcttcagcc caqacatga	tgctggccct cctctgagga agctgacagt gccactggta gcccgtgaga gaggctccat gcaacgatga agcaagcacc cggggaacac ggcttaagga ggctgcgcgc gcctggtaga gggtcccgca gcagcgacgt tgaagcacat tcctaaagac tcctgcagga agtcctgcct aggccaggta tgctgctggc ccactgtgca cttcggcga ccttgctcgc gggacaggct cagaggcctt tgctcaaaga tgaagctgat ggccccgtga ccccgcggcc tctccttccc agtcctggaa atgtgatgaa agaaaaccag gggtgtacac ccttcggggg agggacatcg agtgtgggca acaaggctct attccccctc acgaccccc	gttgggggtc agtggagctt agcccttggg caaggagggc gattgccagc gatcgtcctg tgaggacccc ctactggaca cgtcaagttc tggacaggcc gagtcctcgt gaacgctgtg ccggcccatc ggagctgctg cgtcatcaac tgcagacatc cgcaggcgag gctcacgggt tacggacatc caggctgtat gaagctctcc gtcaagctca cggcctcgtg gggtgcttgg tggcatggac caacgcctct cggccgacac cgtgatcgtg ccaggccccc agtccctggt gtgtatccac gattgctgac caacggccgc acacaggagt ctccccgtat gatggaccga cgcagcgccc gctggccgtc tgggtggggg gccattggga	ctgctgagtg gagccctgcc cagcctgtgc agtcgcctgg atggagagcg cagaatctca aagtcccata cacccccagc cgctgtccag tttcatgggg atggagagcg ggcagcatcc ctgcaggccg tgcaagggtg ggcagcagct aatagctcag tacacctgcc ctgccagagg atcctgtacg cgagggcagg cgctccacct tccctggtac agtcctagatc aagccccctg cctgcccggc gacagggacc aagaacatca gagtgcgccg gacttcagcc tcctgcgcct cgggacctgg tttgggctgg ctgctgtgta gacgtgtggg cctggcatcc ccccacact tcccagaggc tctgaggagt gccagcagca tccagctcct	tgccctggggc tggctcccag ggctgtgctg cacctgctgg tggtgccctc ccttgattac gggacctctc gcatggagaa ctgcaggcaa agaaccgcat tggtgccctc gtgtataacta ggctcccggc acagcgatgc tcggagccga agggtggagg tcgcaggcaa aggaccccac cgtcgggctc cgctccacgg tggccccgaca gagggctgag tacctctcga gagggggctg ctgaccaagc tggccgacct tcaacctgct ccaagggaaa ccgaggtccc accaggtggc ctgcccgcaa cccgcggcgt agtggatggc cttttgggat cggtgaggga gctgttctcg gctgtacggg ctacettcaa acctcgacct cctgctcctc tccccttcgg	tccagtcttg cctggagcag tggggcggt ccgtgtacgg cgcctacctc aggtgactcc gaataggcac gaaactgcat ccccacgccc tggaggcatt ggaccgcggc cctgctagat caacaccaca ccagccccac cggtttcccc cctgtacctg ttccatcggc atggaccgca cctggccttg ccggcacccc gttctccttg tctctcctcc cccactatgg ctttggccag cagcactgtg ggctctcgga tggtgtctgc cctgcgggag ctggagcagt ccgaggcatg tgtgtctggg ccaccacatt gcccagggcc cctgctatgg gctgttctcg gcagctgggt cgcgctgacc cagcgattct gtctgggggtg	60 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 900 960 1020 1080 1140 1200 1260 1320 1380 1440 1500 1560 1620 1680 1740 1800 1860 1920 1980 2040 2100 2160 2220 2280 2340 2400 2409

<210> 73
 <211> 1695
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

5

<300>
 <302> MT2MMP
 <310> D86331

10

<400> 73
 atgaagcggc cccgctgtgg ggtgccagac cagttcgggg tacgagtga agccaacctg 60
 cggcggcgctc ggaagcgcta cgccctcacc gggaggaagt ggaacaacca ccatctgacc 120
 ttttagcatcc agaactacac ggagaagtgt ggctgggtacc actcgatgga ggcgggtgcgc 180
 agggccttcc gcgtgtggga gcaggccacg cccctgggtct tccaggaggt gccctatgag 240
 15 gacatccggc tgcggcgaca gaaggaggcc gacatcatgg tactctttgc ctctggcttc 300
 cacggcgaca gctcgccgtt tgatggcacc ggtggctttc tggcccaacgc ctatttccct 360
 ggccccggcc taggcgggga caccattttt gacgcagatg agccctggac ctctctccagc 420
 actgacctgc atggaaaaca cctcttccctg gtggcagtg atgagctggg ccacgcgctg 480
 gggctggagc actccagcaa cccaatgcc atcatggcgc cgttctacca gtggaaggac 540
 20 gttgacaact tcaagctgcc cgaggacgat ctccgtggca tccagcagct ctacggtacc 600
 ccagacggtc agccacagcc taccagcct ctcccactg tgacgccacg gcggccaggc 660
 cggcctgacc accggccgcc cggcctccc cagccaccac cccaggtgg gaagccagag 720
 cggcccccaa agccgggccc ccagctccag ccccgagcca cagagcggcc cgaccagtat 780
 ggcccccaaca tctgcgacgg ggactttgac acagtggcca tgcttcgagg ggagatgttc 840
 25 gtgttcaagg gccgctgggt ctggcgagtc cggcacaacc gcgtcctgga caactatccc 900
 atgcccacgc ggcacttctg gcgtgggtctg cccggtgaca tcagtgtctg ctacgagcgc 960
 caagacggtc gttttgtctt tttcaaagg gaccgtact ggctctttcg agaagcgaac 1020
 ctggagcccg gctaccaca gccgctgacc agctatggcc tgggcatccc ctatgaccgc 1080
 attgacacgg ccatctgggt ggagcccaca ggccacacct tcttcttcca agaggacagg 1140
 30 tactggcgct tcaacgagga gacacagcgt ggagaccctg ggtaccccaa gcccatcagt 1200
 gtctggcagg ggatccctgc ctcccctaaa ggggccttcc tgagcaatga cgcagcctac 1260
 acctacttct acaagggcac caaatactgg aaattcgaca atgagcgct gcggtggag 1320
 cccggctacc ccaagtccat cctgcgggac ttcattgggt gccaggagca cgtggagcca 1380
 ggcccccgat ggcccagcgt ggcccggccg ccttcaacc cccacggggg tgacagagcc 1440
 35 ggggcgagaca gcgcagaggg cgacgtgggg gatggggatg gggacttttg ggcgggggtc 1500
 aacaaggaca ggggcagccg cgtggtggtg cagatggagg aggtggcacg gacggtgaac 1560
 gtggtgatgg tgctggtgcc actgctgctg ctgctctgcg tcctgggcct cacctacgcg 1620
 ctggtgcaga tgcagcgcaa ggtgcgcca cgtgtcctgc tttactgcaa gcgctcgtg 1680
 40 caggagtggg tctga 1695

<210> 74
 <211> 1824
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45

<300>
 <302> MT3MMP
 <310> D85511

50

<400> 74
 atgatcttac tcacattcag cactggaaga cggttggatt tcgtgcatca ttcgggggtg 60
 tttttcttgc aaaccttgct ttggatttta tgtgctacag tctgcggaac ggagcagtat 120
 ttcaatgtgg aggtttggtt acaaaagtac ggctaccttc caccgactga cccagaaatg 180
 55 tcagtgtctgc gctctgcaga gaccatgcag tctgccttag ctgccatgca gcagttctat 240
 ggcatttaaca tgacaggaaa agtggacaga aacacaattg actggatgaa gaagccccga 300
 tgcggtgtac ctgaccagac aagaggtagc tccaaatttc atattcgtcg aaagcgatat 360
 gcattgacag gacagaaatg gcagcacaag cacatcactt acagtataaa gaacgtaact 420
 ccaaaagtag gagaccctga gactcgtaaa gctattcgcc gtgcctttga tgtgtggcag 480
 60 aatgtaactc ctctgacatt tgaagaagtt cctacagtg aattagaaaa tggcaaactg 540
 gatgtggata taaccattat ttttgcattt ggtttccatg gggacagctc tccctttgat 600
 ggagaggggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660

```

5  catttttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
   tttctttagt cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
   actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
   gatgattttac agggcatcca gaagatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
   agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggctgaccc aaggaaaaat 960
   gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggcagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020
   aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcctc gtcgtgagat gtttgttttc 1080
   aaggaccagt ggttttggcg agtgagaaac aacagggtga tggatggata ccaatgcaa 1140
   attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
10  gggaattttg tgttctttaa aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
   cctggttacc ctcatgactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggatttgat 1320
   tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380
   agatatagtg aagaaatgaa aacaatggac cctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
   aaagggatcc ctgaatctcc tcaggagaca tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
15  ttctacaaaag gaaaggagta ttggaatttc aacaaccaga tactcaagggt agaacttga 1560
   tatccaagat ccacctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
   gaaggacaca gccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
   actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgtattg 1740
   gtttacactg tgttccagtt caagagggaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
20  cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

```

<210> 75

<211> 1818

25 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> MT4MMP

30 <310> AB021225

<400> 75

```

35  atgcccgcgc ggcagcccg gggaccggc ccgcgcgcc cagggcccg actctcgcg 60
   ctgccgctgc tgccgctgcc gctgctgct ctgctggcg tggggaccg cgggggctgc 120
   gccgcgcgag aaccgcgcg gcgcgcgag gacctagcc tgggagtga gtggctaagc 180
   aggttcgggt acctgcccc ggctgacccc acaacagggc agctgcagac gcaagaggag 240
   ctgtctaagg ccacacagc catgcagcag ttggtggcc tggaggccac cggcatcctg 300
   gacgagccca cctggccct gatgaaaacc cctgctgct cctgccaga cctccctgtc 360
   ctgaccaggg ctgcaggag acgccaggct ccagcccca ccaagtggaa caagaggaa 420
   ctgtcgtgga gggctcggac gttcccacg gactcaccac tggggcacga cacggtgcgt 480
   gcactcatgt actacgccct caaggtctgg agcgacatt cgccctgaa cttccacgag 540
   gtggcgggca gcaccgccga catccagatc gacttctcca aggcgcacca taacgacggc 600
   taccctttcg acgccggcg gcaccgtgcc cagccttct tccccggcca ccaccacac 660
   gccgggtaca cccactttaa cgatgacgag gcttggacct tccgctctc ggatgccac 720
45  gggatggacc tgtttgcagt ggctgtccac gagtgtggcc acgccattg gttaagccat 780
   gtggccgctg cacactccat catgcggcg tactaccagg gcccggtgg tgaccgctg 840
   cgctacgggc tcccctacga ggacaagggt cgcgtctgg agctgtacg tgtgctggag 900
   tctgtgtctc ccacggcgca gcccgaggag cctccccctg tggccggagc cccagacaac 960
   cggctccagc ccccgcccag gaaggacgtg cccacagat gcagcactca ctttgacgcg 1020
50  gtggcccaaga tccgggtga agctttcttc ttcaaaggca agtacttctg gcggtgacg 1080
   cgggaccggc acctgtgtc cctgcagcg gcacagatgc accgcttctg gcggggctg 1140
   ccgctgcacc tggacagcgt ggacgccgtg tacgagcgca ccagcgacca caagatcgtc 1200
   ttctttaaag gagacaggta ctgggtgttc aaggacaata acgtagagga aggatacccg 1260
   cgccccgtct ccgacttcag cctcccgct ggccggcatc acgtgcctt ctctggggc 1320
55  cacaatgaca ggaacttatt cttaaggac cagctgtact ggcgctacga tgaccacacg 1380
   aggcacatgg acccggtta ccccgccag gcccccctgt ggaggggtgt cccagcacg 1440
   ctggacgacg ccacgctgt gtccgacggt gcctcctact tcttcgtgg ccaggagtac 1500
   tggaaagtgc tggatggcga gctggagggt gcacccgggt acccacagtc cacggcccg 1560
   gactggctgg tgtgtggaga ctacaggcc gatggatctg tggctgcggg cgtggacgcg 1620
60  gcagaggggc ccgcgcgcc tccaggacaa catgaccaga gccgctcgga ggacgggtac 1680
   gaggtctgct catgcacctc tggggcatcc tctcccccg gggcccagc cccactggtg 1740
   gctgccacca tgctgctgct gctgccgcca ctgtcaccag gcgcctgtg gacagcggcc 1800

```

caggccctga cgctatga

1818

<210> 76

5 <211> 1938

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

10 <302> MT5MMP

<310> AB021227

<400> 76

15 atgccgagga gccggggcgg ccgcgcgcgc cggggggcgc cgcgcgcgc gccgcgcgc 60
 ggccaggccc cgcgctggag ccgctggcgc gtccctgggc ggctgctgct gctgctgct 120
 ccgcgctct gctgcctccc gggcgccgcg cgggcggcgc cggcgccgc gggggcagg 180
 aaccgggcag cgggtggcgg gtggtggcgc cgggcggcgc aggcggagg gcccttcgc 240
 gggcagaact ggttaaagtc ctatggctat ctgcttccct atgactcac ggcactctgc 300
 ctgcactcag cgaaggcctt gcagtcggca gtctccacta tgcagcagtt ttacgggatc 360
 20 ccggtcaccg gtgtgttggg tcagacaacg atcgagtggg tgaagaaacc ccgatgtggt 420
 gtccctgatc acccccactt aagccgtagg cggagaaaaca agcgctatgc cctgactgga 480
 cagaagtggg ggcaaaaaca catcacctac agcattcaca actatacccc aaaagtgggt 540
 gagctagaca cgcggaaagc tattcgccag gctttcgatg tgtggcagaa ggtgaccca 600
 ctgacctttg aagaggtgcc ataccatgag atcaaaagtg accggaagga ggcagacatc 660
 25 atgatctttt ttgcttcttg tttccatggc gacagctccc catttgatgg agaaggggga 720
 ttccctggcc atgcctactt ccctggccca gggattggag gagacacca ctttgactcc 780
 gatgagccat ggacgctagg aaacgccaac catgacggga acgacctctt cctgggtggc 840
 gtgcatgagc tggggccacgc gctgggactg gagcactcca gcgaccccag cgccatcatg 900
 gcgcctctct accagtacat ggagacgcac aacttcaagc tgcccagga cgatctccag 960
 30 ggcattccaga agatctatgg acccccagcc gagcctcttg agcccacaag gccactccct 1020
 acactccccg tccgcaggat ccactcacca tcggagagga aacacgagcg ccagcccagg 1080
 cccctcggc cgcctcctcg ggaccggcca tccacaccag gcaccaaacc caacatctgt 1140
 gacggcaact tcaacacagt ggccctcttc cggggcgaga tgtttgtctt taaggatcgc 1200
 tggttctggc gtctgcgcaa taaccgagtg caggagggct accccatgca gatcgagcag 1260
 35 ttctggaagg gcctgcctgc ccgcctcgac gcagcctatg aaagggccga tgggagattt 1320
 gtcttcttca aaggtgacaa gtattgggtg ttttaaggagg tgacgggtgga gcctgggtac 1380
 cccacagcc tgggggagct gggcagctgt ttgcccctg aaggcattga cacagctctg 1440
 cgctgggaac ctgtgggcaa gacctacttt ttcaaaggcg agcggtactg gcgctacagc 1500
 gaggagcggc gggccacgga ccctggctac cctaagccca tcaccgtgtg gaagggcatc 1560
 40 ccacaggctc cccaaggagc cttcatcagc aaggaaggat attacaccta tttctacaag 1620
 ggccgggact actggaagtt tgacaaccag aaactgagcg tggagccagg ctaccgcgc 1680
 aacatcctgc gtgactggat gggctgcaac cagaaggagg tggagcggcg gaaggagcgg 1740
 cggctgcccc aggacgacgt ggacatcatg gtgaccatca acgatgtgcc gggctccgtg 1800
 aacgccgtgg ccgtggctcat ccctgcacg ctgtccctct gcattcctgt gctggctctac 1860
 45 accatcttcc agttcaagaa caagacaggc cctcagcctg tcacctacta taagcggcc 1920
 gtccaggaat ggggtgtga 1938

<210> 77

50 <211> 1689

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

55 <302> MT6MMP

<310> AJ27137

<400> 77

60 atgcgggctgc ggctccggct tctggcgctg ctgcttctgc tgetggcacc gccgcgcgc 60
 gccccgaagc cctcggcgca ggacgtgagc ctgggcgtgg actggctgac tcgctatggt 120
 tacctggcgc caccaccacc tgcccaggcc cagctgcaga gccctgagaa gttgcgcgat 180
 gccatcaaag tcatgcagag gttcgcgggg ctgccggaga ccggcgcgat ggaccagg 240

5 acagtggcca ccatgcgtaa gccccgctgc tccctgcctg acgtgctggg ggtggcgggg 300
 ctggtcaggc ggcgtcgccg gtacgctctg agcggcagcg tgtggaagaa gcgaacctg 360
 acatggaggg tacgttcctt cccccagagc tcccagctga gccaggagac cgtgcgggtc 420
 ctcatgagct atgcctgat ggctggggc atggagtcag gcctcacatt tcatgaggtg 480
 gattcccccc agggccagga gcccagacatc ctcatcgact ttgcccgcgc cttccaccag 540
 gacagctacc ccttcgacgg gttggggggc accctagccc atgccttctt ccctggggag 600
 caccocatct ccggggacac tcactttgac gatgaggaga cctggacttt tgggtcaaaa 660
 gacggcgagg ggaccgacct gtttgccgtg gctgtccatg agtttgggca cgccctgggc 720
 ctggggccact cctcagcccc caactccatt atgaggccct tctaccaggg tccggtgggc 780
 10 gacctgaca agtaccgcct gtctcaggat gaccgcgatg gcctgcagca actctatggg 840
 aaggcgcccc aaaccccata tgacaagccc acaaggaaac ccctggctcc tccgccccag 900
 cccccggcct cgccacaca cagcccatcc ttcccatcc ctgatcgatg tgagggcaat 960
 tttgacgcca tcgccaacat ccgaggggaa actttcttct tcaaaggccc ctggttcttg 1020
 cgctccagc cctccggaca gctggtgtcc ccgcgaccog cagggctgca ccgcttcttg 1080
 15 gaggggctgc ccgcccaggc gaggtggtg caggccgct atgctcgga ccgagacggc 1140
 cgaatcctcc tcttttagcg gcccagttc tgggtgttcc aggaccggca gctggagggc 1200
 ggggcgcggc cgctcacgga gctggggctg cccccgggag aggaggtgga cgccgtgttc 1260
 tcgtggccac agaacgggaa gacctacctg gtccgcggcc ggcagtactg gcgctacgac 1320
 gaggcggcgg cgcgcccggg ccccggtac cctcgcgacc tgagcctctg ggaaggcgcg 1380
 20 cccccctccc ctgacgatgt caccgtcagc aacgcagggt acacctactt cttcaagggc 1440
 gccactact ggcgcttccc caagaacgc atcaagaccg agccggacgc ccccagccc 1500
 atggggccca actggttgga ctgcccgcgc ccagactctg gtccccgcgc cccagggccc 1560
 cccaaagcga ccccggtgtc cgaaacctgc gattgtcagt gcgagctcaa ccaggccgca 1620
 ggacgttggc ctgctcccat ccgctgctc ctcttgcccc tgctgggtggg ggggtgtagc 1680
 25 tcccgtga 1689

<210> 78
 <211> 1749
 30 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MTMP
 35 <310> X90925

<400> 78
 atgtctccc ccccaagacc ctcccgttgt ctctgctcc ccctgctcac gctcggcacc 60
 40 gcgctcgct ccctcggctc ggcccaaagc agcagcttca gcccgaagc ctggctacag 120
 caatatggct acctgcctcc cggggaccta cgtaccaca cacagcgctc accccagtca 180
 ctctcagcgg ccatcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaagct 240
 gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttccaga caagtgttggg 300
 gctgagatca aggccaatgt tcgaaggaag cgctacgcca tccagggtct caaatggcaa 360
 45 cataatgaaa tcactttctg catccagaat tacaccccc aggtgggcga gtatgccaca 420
 tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagt ccacaccact gcgcttccgc 480
 gaggtgccct atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggccgacat catgatcttc 540
 tttgccgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgagggcgg cttcctggcc 600
 catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacaccc actttgactc tgccgagcct 660
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tccctgggtggc tgtgcacgag 720
 50 ctggggcctg ccctggggct cgagcattcc agtgacccct cggccatcat ggcacccttt 780
 taccagtggg tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccggc gggcatccag 840
 caactttatg ggggtgagtc agggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900
 tcccggcctt ctgttcctga taaacccaaa aacccacct atgggcccac catctgtgac 960
 gggaaacttt acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020
 55 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgat gatggatacc caatgcccat tggccagttc 1080
 ttgcggggcc tgctgcgtc catcaacat gcctacgaga ggaaggatgg caaattcgtc 1140
 ttcttcaaa gagacaagca ttgggtgttt cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260
 aagcacatta aggagctggg ccgagggctg cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
 60 tggatgcccc atggaaagac ctacttcttc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380
 gagctcaggg cagtggtatg catgggcagc gatgaagtct tcacttactt ctacaagggg 1440
 gagtctccca gaggtcatt caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta ccccaagcca 1500

gccctgaggg actggatggg ctgcccacg ggagggcggc cggatgaggg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggagggcg gcggggcggg gagcgcggt 1620
 gccgtgggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctgggtgctgg cgggtgggcct tgcagtcttc 1680
 ttcttcagac gccatgggac ccccaggcga ctgctctact gccagcgttc cctgctggac 1740
 5 aaggtctga 1749

<210> 79
 <211> 744
 10 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF1
 15 <310> XM003647

<400> 79
 atggccgcgg ccacgcctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
 20 tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
 aacggcaacc tgggtggatat cttctccaaa gtgcgcctct tcggcctcaa gaagcgcagg 180
 ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtacca gggtatatattg caggcaaggc 240
 tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtgaaa 360
 acagggttgt atatatccat gaatggagaa gggtacctct acccatcaga actttttacc 420
 25 cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
 ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggttttgg gatataataa ggaagggcaa 540
 gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
 ttggaagtgt ccattgtacc agaaccatct ttgcatgatg ttgggggaaac ggtcccgaag 660
 cctgggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
 30 gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

<210> 80
 <211> 468
 35 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF2
 40 <310> NM002006

<400> 80
 atggcagccg ggagcatcac cagcctgccc gccttgcccg aggatggcgg cagcggcgcc 60
 45 ttcccgcggc gccacttcaa ggaccccaag cggctgtact gcaaaaacgg gggcttcttc 120
 ctgcgcctcc accccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180
 aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgctaac 240
 cgttaccttg ctatgaagga agatggaaga ttactggctt ctaaagtgtg tacggatgag 300
 tgtttctttt ttgaacgatt ggaatctaata aactacaata ctaccgggtc aaggaaatac 360
 50 accagttggg atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttggatc caaaacagga 420
 cctgggacga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga 468

<210> 81
 <211> 756
 55 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> FGF23
 60 <310> NM020638

<400> 81

5 atgttggggg cccgcctcag gctctgggtc tgtgccttgt gcagcgtctg cagcatgagc 60
 gtcctcagag cctatcccaa tgcctcccca ctgctcggct ccagctgggg tggcctgac 120
 cacctgtaca cagccacagc caggaacagc taccacctgc agatccacaa gaatggccat 180
 gtggatggcg caccatca gaccatctac agtgccctga tgatcagatc agaggatgct 240
 ggctttgtgg tgattacagg tgtgatgagc agaagatacc tctgcatgga ttctagaggc 300
 aacatttttg gatcacacta tttcgacccg gagaactgca ggttccaaca ccagacgctg 360
 gaaaacgggt acgacgtcta ccactctcct cagtatcact tcctggtcag tctgggcccgg 420
 gcgaagagag ccttcctgcc aggcataaac ccaccccggt actccagtt cctgtcccgg 480
 aggaacgaga tccccctaatt tcaacttaac accccatac caccggcgga caccgggagc 540
 10 gccgaggacg actcggagcg ggacccccctg aacgtgctga agccccgggc ccggatgacc 600
 ccggccccgg cctcctgttc acaggagctc ccgagcgccg aggacaacag cccgatggcc 660
 agtgacccat taggggtggg caggggcccgt cgagtgaaca cgcacgctgg gggaacgggc 720
 ccggaaggct gccgcccctt cgccaagtgc atctag 756

15 <210> 82
 <211> 720
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> FGF3
 <310> NM005247

25 <400> 82
 atgggcctaa tctggctgct actgctcagc ctgctggagc ccggctggcc cgcagcgggc 60
 cctggggcgc ggttgccggc cgatgcgggc ggccgtggcg gcgtctacga gcaccttggc 120
 ggggcgcccc ggcgcgcgaa gctctactgc gccacgaagt accacctcca gctgcacccg 180
 agcggcccg tcaacggcag cctggagaac agcgcctaca gtattttgga gataacggca 240
 30 gtggaggtgg gcattgtggc catcaggggt ctcttctccg ggccgtacct ggccatgaac 300
 aagaggggac gactctatgc ttcggagcac tacagcgccg agtgcgagtt tgtggagcgg 360
 atccacgagc tgggctataa tacgtatgcc tccggctgt accggacggg gtctagtacg 420
 cctggggccc gccggcagcc cagcgccgag agactgtggg acgtgtctgt gaacggcaag 480
 ggccggcccc gcaggggctt caagaccgc cgcacacaga agtcctccct gttcctgccc 540
 35 cgcgtgctgg accacaggga ccacgagatg gtgcggcagc tacagagtgg gctgcccaga 600
 ccccttggtg agggggtcca gcccgcagcg cggcggcaga agcagagccc ggataacctg 660
 gagccctctc acgttcaggc ttcgagactg ggctcccagc tggaggccag tgcgcactag 720

40 <210> 83
 <211> 807
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45 <300>
 <302> FGF5
 <310> NM004464

50 <400> 83
 atgagcttgt ccttcctcct cctcctcttc ttcagccacc tgatcctcag cgcctgggct 60
 caccggggaga agcgtctcgc ccccaaaggg caaccgggac ccgctgccac tgataggaac 120
 cctataggct ccagcagcag acagagcagc agtagcgcta tgtcttctc ttctgcctcc 180
 tcctcccccg cagcttctct gggcagccaa ggaagtggct tggagcagag cagtttccag 240
 tggagcccct cggggcgccg gaccggcagc ctctactgca gagtgggcat cggtttccat 300
 55 ctgcagatct acccgatgg caaagtcaat ggatcccacg aagccaatat gttaagtgtt 360
 ttggaaatat ttgctgtgtc tcaggggatt gtaggatac gaggagtttt cagcaacaaa 420
 ttttttagcga tgtcaaaaaa aggaaaactc catgcaagtg ccaagttcac agatgactgc 480
 aagttcaggg agcgttttca agaaaatagc tataatacct atgcctcagc aatacataga 540
 actgaaaaaa cagggcgagg gtggtatggt gccctgaata aaagaggaaa agccaaacga 600
 60 ggggtgcagcc cccgggttaa accccagcat atctctaccc attttcttcc aagattcaag 660
 cagtcggagc agccagaact ttctttcacg gttactgttc ctgaaaagaa aaatccacct 720
 agccctatca agtcaaaagt tcccccttct gcacctcgga aaaataccaa ctcagtgaaa 780

tacagactca agtttcgctt tggataa

807

<210> 84

5 <211> 649

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

10 <302> FGF8

<310> NM006119

<400> 84

15 atgggcagcc cccgctccgc gctgagctgc ctgctgttgc acttgctggt cctctgcctc 60
 caagcccagg taactgttca gtccctcacct aatttttacac agcatgtgag ggagcagagc 120
 ctggtgacgg atcagctcag ccgccgcctc atccggacct accaactcta cagccgcacc 180
 agcgggaagc acgtgcaggc cctggccaac aagcgcacat acgccatggc agaggacggc 240
 gaccccttcg caaagctcat cgtggagacg gacacctttg gaagcagagt tcgagtccga 300
 ggagccgaga cgggcctcta catctgcatg aacaagaagg ggaagctgat cgccaagagc 360
 20 aacggcaaa gcaaggactg cgtcttcacg gagattgtgc tggagaacaa ctacacagcg 420
 ctgcagaatg ccaagtacga gggctggtac atggccttca cccgcaaggg ccggccccgc 480
 aagggtccca agacgcggca gcaccagcgt gaggtccact tcatgaagcg gctgcccccg 540
 ggccaccaca ccaccgagca gagcctgcgc ttcgagttcc tcaactaccc gcccttcacg 600
 25 cgcagcctgc gcggcagcca gaggacttgg gccccggaac cccgatagg 649

<210> 85

<211> 2466

<212> DNA

30 <213> Homo sapiens

<300>

<302> FGFR2

<310> NM000141

35

<400> 85

atggtcagct ggggtcgctt catctgcctg gtcgtggtca ccatggcaac cttgtccctg 60
 gcccgccct ccttcagttt agttgaggat accacattag agccagaaga gccaccaacc 120
 40 aaataccaaa tctctcaacc agaagtgtac gtggctgcgc caggggagtc gctagagggtg 180
 cgctgcctgt tgaaagatgc cgccgtgatc agttggacta aggatggggg gcaacttgggg 240
 cccaacaata ggacagtgc tattggggag tacttgacga taaagggcgc cagccctaga 300
 gactccggcc tctatgcttg tactgccagt aggactgtag acagtgaac ttggtacttc 360
 atggtgaatg tcacagatgc catctcatcc ggagatgatg aggatgacac cgatgggtgcg 420
 gaagattttg tcagtgcgaa cagtaacaac aagagagcac catactggac caacacagaa 480
 45 aagatggaaa agcggctcca tgctgtgcct gcggccaaca ctgtcaagtt tcgctgcccc 540
 gccgggggga acccaatgcc aaccatgcgg tggctgaaaa acgggaagga gtttaagcag 600
 gagcatcgca ttggaggcta caaggtacga aaccagcact ggagcctcat tatggaaagt 660
 gtggtcccat ctgacaaggg aaattatacc tgtgtggtgg agaatagaata cgggtccatc 720
 aatcacacgt accacctgga tgttgtggag cgatgcgcct accggcccat cctccaagcc 780
 50 ggactgcggg caaatgcctc cacagtgggc ggaggagacg tagagtgtgt ctgcaaggtt 840
 tacagtgatg ccagcccca catccagtgg atcaagcacg tggaaaagaa cggcagtaaa 900
 tacggggccg acgggctgcc ctacctcaag gttctcaagg ccgccggtgt taacaccacg 960
 gacaaagaga ttgaggttct ctatattcgg aatgtaact ttgaggacgc tggggaatat 1020
 acgtgcttgg cgggtaattc tattgggata tcctttcact ctgcatggtt gacagttctg 1080
 55 ccagcgctg gaagagaaaa ggagattaca gcttccccag actacctgga gatagccatt 1140
 tactgcatag ggtcttctt aatcgctgt atggtggtaa cagtcacatc gtgccgaatg 1200
 aagaacacga ccaagaagcc agacttcagc agccagccgg ctgtgcacaa gctgaccaa 1260
 cgtatcccc tgccggagaca ggtaacagtt tcggctgagt ccagctcctc catgaactcc 1320
 aacacccgcg tggtgaggat aacaacacgc ctctcttcaa cggcagacac ccccatgctg 1380
 60 gcaggggtct ccgagtatga acttccagag gacccaaaat gggagtttcc aagagataag 1440
 ctgacactgg gcaagcccc gggagaaggt tgctttgggc aagtggatcat ggccgaagca 1500
 gtgggaattg acaaaagaaa gcccaaggag gcggtcaccc tggcctgtaa gatgttgaaa 1560

gatgatgccca cagagaaaga cctttctgat ctggtgtcag agatggagat gatgaagatg 1620
 attgggaaac acaagaatat cataaatctt ctggagcct gcacacagga tgggcctctc 1680
 tatgtcatag ttgagtatgc ctctaaaggc aacctccgag aatacctccg agcccggagg 1740
 ccacccggga tggagtactc ctatgacatt aaccgtgttc ctgaggagca gatgaccttc 1800
 5 aaggacttgg tgtcatgcac ctaccagctg gccagaggca tggagtactt ggcttcccaa 1860
 aaatgtattc atcgagattt agcagccaga aatgttttgg taacagaaaa caatgtgatg 1920
 aaaatagcag actttggact cgccagagat atcaacaata tagactatta caaaaagacc 1980
 accaatgggc ggcttccagt caagtggatg gctccagaag ccctgtttga tagagtatac 2040
 actcatcaga gtgatgtctg gtccttcggg gtgttaatgt gggagatctt cactttaggg 2100
 10 ggctcgccct acccagggat tcccgaggag gaacttttta agctgctgaa ggaaggacac 2160
 agaatggata agccagccaa ctgcaccaac gaactgtaca tgatgatgag ggactgttgg 2220
 catgcagtgc cctcccagag accaacgttc aagcagttgg tagaagactt ggatcgaatt 2280
 ctactctca caaccaatga ggaatacttg gacctcagcc aacctctcga acagtattca 2340
 cctagttacc ctgacacaag aagttcttgt tcttcaggag atgattctgt tttttctcca 2400
 15 gaccccatgc cttacgaacc atgccttcct cagtatccac acataaacgg cagtgttaaa 2460
 acatga 2466

<210> 86
 20 <211> 2421
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 25 <302> FGFR3
 <310> NM000142

<400> 86

30 atgggcgccc ctgcctgcgc cctcgcgctc tgcgtggccg tggccatcgt ggccggcgcc 60
 tcctcggagt ccttggggac ggagcagcgc gtcgtggggc gagcggcaga agtcccgggc 120
 ccagagcccg gccagcagga gcagttgggt tccggcagcg gggatgctgt ggagctgagc 180
 tgtccccgcg ccgggggttg tccatgggg cctactgtct gggcacaagg ggcacaggg 240
 ctggtgcccct cggagcgtgt cctggtgggg cccagcggc tgcaggtgct gaatgcctcc 300
 cagcaggact ccggggccta cagctgccgg cagcggctca cgcagcgcgt actgtgccac 360
 35 ttcagtgtgc ggggtgacaga cgctccatcc tcgggagatg acgaagacgg ggaggacgag 420
 gctgaggaca caggtgtgga cacaggggccc ccttactgga caccggcccga gcggatggac 480
 aagaagctgc tggccgtgccc ggccgccaac accgtccgct tccgctgccc agccgctggc 540
 aaccccactc cctccatctc ctggctgaag aacggcaggg agttccgcgg cgagcaccgc 600
 attggaggca tcaagctgcg gcatcagcag tggagcctgg tcatggaaag cgtggtgccc 660
 40 tcggaccgcg gcaactacac ctgcgtcgtg gagaacaagt ttggcagcat ccggcagacg 720
 tacacgctgg acgtgctgga gcgtccccc caccggccca tcctgcaggc ggggctgccc 780
 gccaacccaga cggcggtgct gggcagcgcac gtggagttcc actgcaaggt gtacagtgc 840
 gcacagcccc acatccagtg gctcaagcac gtggaggtga acggcagcaa ggtggggccc 900
 gacggcacac cctacgttac cgtctcaag acggcgggcg ctaacaccac gcacaaggag 960
 45 ctagaggttc tctccttgca caacgtcacc tttgaggacg ccggggagta cactgcctg 1020
 gcgggcaatt ctattgggtt ttctcatcac tctgcgtggc tgggtggtgct gccagccgag 1080
 gaggagctgg tggaggctga cgaggcgggc agtgtgtatg caggcatcct cagctacggg 1140
 gtgggcttct tcctgttcat cctggtgggt gcggtctgta cgctctgccc cctgcgcagc 1200
 ccccccaaga aaggcctggg ctccccacc ctccccgctt ccgctcaag 1260
 50 cgacaggtgt cctggagtc caacgcgtcc atgacgtcca acacaccact ggtgcgcatac 1320
 gcaaggctgt cctcagggga gggccccacg ctggccaatg tctccgagct cgagctgccc 1380
 gccgacccca aatgggagct gtctcgggcc cggctgaccc tgggcaagcc ccttggggag 1440
 ggctgcttcg gccaggtggt catggcggag gccatcggca ttgacaagga ccgggcccgc 1500
 aagcctgtca ccgtagccgt gaagatgctg aaagacgatg ccactgacaa ggacctgtcg 1560
 55 gacctggtgt ctgagatgga gatgatgaag atgatcggga aacacaaaaa catcatcaac 1620
 ctgctgggcg cctgcacgca gggcgggccc ctgtacgtgc tgggtggagta cgggccaag 1680
 ggtaacctgc gggagtttct gggggcgcgg cggcccccgg gcttgacta ctccctcgac 1740
 acctgcaagc cgcccagga gcagctcacc ttcaaggacc tgggtgcctg tgcctaccag 1800
 gtggcccggg gcatggagta cttggcctcc cagaagtgc tccacaggga cctggtgccc 1860
 60 cgcaatgtgc tgggtgaccga ggacaacgtg atgaagatcg cagacttcgg gctggcccgg 1920
 gacgtgcaca acctcgacta ctacaagaag acaaccaacg gccggctgccc cgtgaagtgg 1980
 atggcgccctg aggccttgtt tgaccgagtc tacactcacc agagtgcctg ctggctcctt 2040

5 ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg gggggctccc cgtacccccg catccctgtg 2100
 gaggagctct tcaagctgct gaaggagggc caccgcatgg acaagccccg caactgcaca 2160
 cacgacctgt acatgatcat gcgggagtg tggcatgccg cgccctccca gaggcccacc 2220
 ttcaagcagc tgggtggagga cctggaccgt gtccctaccg tgacgtccac cgacgagtac 2280
 ctggacctgt cggcgccctt cgagcagtag tccccgggtg gccaggacac cccagctcc 2340
 agctcctcag gggacgactc cgtgtttgcc caccgacctg tgcccccggc cccaccagc 2400
 agtgggggct cgcgacgtg a 2421

10 <210> 87
 <211> 2102
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> HGF
 <310> E08541

20 <400> 87
 atgcagaggg acaaaggaaa agaagaaata caattcatga attcaaaaaa tcagcaaaga 60
 ctaccctaata caaatagat ccagcactga agataaaaaa caaaaaagtg aatactgcag 120
 accaatgtgc taatagatgt actaggaata aaggacttcc attcacttgc aaggcttttg 180
 tttttgataa agcaagaaaa caatgcctct ggttccccct caatagcatg tcaagtggag 240
 tgaaaaaaga atttggccat gaatttgacc tctatgaaaa caaagactac attagaaact 300
 25 gcatcattgg taaaggacgc agctacaagg gaacagtatc tatcactaag agtggcatca 360
 aatgtcagcc ctggagttcc atgataccac acgaacacag ctttttgcc tgcagctatc 420
 ggggttaaaga cctacaggaa aactactgtc gaaatcctcg aggggaagaa gggggaccct 480
 ggtgtttcac aagcaatcca gaggtacgct acgaagtctg tgacattcct cagtgttcag 540
 aagttgaatg catgacctgc aatggggaga gttatcgagg tctcatggat catacagaat 600
 30 caggcaagat ttgtcagcgc tgggatcatc agacaccaca ccggcacaaa ttcttgccctg 660
 aaagatatcc cgacaagggc tttgatgata attattgccc caatcccgat ggccagccga 720
 ggccatgggt ctactctctt gacctcaca ccgcctggga gtactgtgca attaaaacat 780
 gcgctgacaa tactatgaat gacactgatg ttcccttgga acaactgaa tgcattcaag 840
 gtcaaggaga aggctacagg ggcactgtca ataccatttg gaatggaatt ccatgtcagc 900
 35 gttgggattc tcagtatcct cagcagcatg acatgactcc tgaaaatttc aagtgcagg 960
 acctacgaga aaattactgc cgaaatccag atgggtctga atcacctgg tgttttacc 1020
 ctgatccaaa catccgagtt ggctactgct cccaaattcc aaactgtgat atgtcacatg 1080
 gacaagattg ttatcgtggg aatggcaaaa attatatggg caacttatcc caaacaagat 1140
 ctggactaac atgttcaatg tgggacaaga acatggaaga cttacatcgt catatcttct 1200
 40 gggaaccaga tgcaagtaag ctgaatgaga attactgccg aaatccagat gatgatgctc 1260
 atggaccctg gtgctacacg ggaaatccac tcattccttg ggattattgc cctatttctc 1320
 gttgtgaagg tgataccaca cctacaatat tcaatttaga ccatcccgtg atatcttgtg 1380
 ccaaaaggaa acaattgcga gttgtaaatg ggattccaac acgaacaaac ataggatgga 1440
 tggtagtttt gagatacaga aataaacata tctgcggagg atcattgata aggagagatt 1500
 45 ggggttcttac tgcacgacag tgtttccctt ctogagactt gaaagattat gaagcttggc 1560
 ttggaattca tgatgtccac ggaagaggag atgagaaatg caaacagggt ctcaatgttt 1620
 cccagctggt atatggccct gaaggatcag atctgggttt aatgaagctt gccaggcctg 1680
 ctgtcctgga tgattttgtt agtacgattg atttacctaa ttatggatgc acaattcctg 1740
 aaaagaccag ttgcagtgtt tatggctggg gctacactgg attgatcaac tatgatggcc 1800
 50 tattacgagt ggcacatctc tatataatgg gaaatgagaa atgcagccag catcatcgag 1860
 ggaaggtgac tctgaatgag tctgaaatat gtgctggggc tgaaaagatt ggatcaggac 1920
 catgtgaggg ggattatggt ggcccacttg tttgtgagca acataaaatg agaatggttc 1980
 ttggtgtcat tgttcctggt cgtggatgtg ccattccaaa tcgtcctggt atttttgtcc 2040
 gagtagcata ttatgcaaaa tggatacaca aaattatttt aacatataag gtaccacagt 2100
 55 ca 2102

60 <210> 88
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> ID3
 <310> XM001539

5 <400> 88
 atgaaggcgc tgagccccggt gcgcggctgc tacgaggcgg tgtgctgcct gtcggaacgc 60
 agtctggcca tcgcccgggg ccgagggaag ggcccggcag ctgaggagcc gctgagcttg 120
 ctggacgaca tgaaccactg ctactcccgc ctgcgggaac tggtaaccgg agtcccgaga 180
 ggcactcagc ttagccagggt ggaaatccta cagcgcgtca tcgactacat tctcgacctg 240
 10 caggtagtcc tggccgagcc agcccctgga ccccctgatg gccccacct tcccatccag 300
 acagccgagc tcactccgga acttgctcatc tccaacgaca aaaggagctt ttgccactga 360

<210> 89
 15 <211> 743
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 20 <302> IGF2
 <310> NM000612

<400> 89
 25 atgggaatcc caatggggaa gtcgatgctg gtgctttctca ccttcttggc cttcgcctcg 60
 tgctgcattg ctgcttaccg cccagtgag accctgtgcg ggggggagct ggtggacacc 120
 ctccagttcg tctgtgggga ccgcggcttc tacttcagca ggcccgcaag ccgtgtgagc 180
 cgctgcagcc gtggcatcgt tgaggagtgc tgtttccgca gctgtgacct ggccctcctg 240
 gagacgtact gtgctacccc cgccaagtcc gagagggacg tgcgacccc tccgaccgtg 300
 cttccggaca acttccccag ataccccgtg ggcaagttct tccaatatga cacctggaag 360
 30 cagtccacccc agcgctgcg caggggcctg cctgcccctc tgcgtgcccg ccgggggtcac 420
 gtgctgcgca aggagctcga ggcgttcagg gaggccaaac gtcacgctcc cctgattgct 480
 ctacccacccc aagaccccgc ccacgggggc gccccccag agatggccag caatcggaag 540
 tgagcaaaac tgccgcaagt ctgcagcccg gcgccaccat cctgcagcct cctcctgacc 600
 acggacgttt ccacaggtt ccaccccga aatctctcgg ttccacgtcc ccctggggct 660
 35 tctcctgacc cagtccccgt gcccgcctc cccgaaacag gctactctcc tcggccccct 720
 ccacgggct gaggaagcac agc 743

<210> 90
 40 <211> 7476
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 45 <302> IGF2R
 <310> NM000876

<400> 90
 50 atgggggccc cgcggggccg gagccccac ctgggggccc cgcccgcccg ccgcccgcag 60
 cgctctctgc tctgtctgca gctgctgctg ctctctctgc ccccggggtc cagcgaggcc 120
 caggccgccc cggtccccga gctgtgcagt tatacatggg aagctgttga taccaaaaat 180
 aatgtacttt ataaaatcaa catctgtgga agtgtggata ttgtccagtg cgggccatca 240
 agtgctgttt gtatgcacga cttgaagaca cgcacttata attcagtggg tgactctgtt 300
 ttgagaagtg caaccagatc tctcctggaa ttcaacacaa cagtgcagctg tgaccagcaa 360
 55 ggcacaaatc acagagtcca gagcagcatt gccttctgtg gtgggaaaac cctgggaact 420
 cctgaatttg taactgcaac agaattgtgtg cactactttg agtggaggac cactgcagcc 480
 tgcaagaaag acatatTTaa agcaaataag gaggtgccat gctatgtgtt tgatgaagag 540
 ttgagggaagc atgatctcaa tcctctgata aagcttagtg gtgcctactt ggtggatgac 600
 tccgatccgg acacttctct attcatcaat gttttagtag acatagacac actacgagac 660
 60 ccagggttcag agctgcgggc ctgtcccccc ggcactgccc cctgcctggt aagaggacac 720
 caggcgtttg atgttgcca gccccgggac ggactgaagc tgggtgcgca ggacaggctt 780
 gtctctgagtt acgtgaggga agaggcagga aagctagact tttgtgatgg tcacagccct 840

	gcggtgacta	ttacatttgt	ttgcccgtcg	gagcggagag	agggcaccat	tcccaaaactc	900
	acagctaaat	ccaactgccg	ctatgaaatt	gagtggatta	ctgagtatgc	ctgccacaga	960
	gattacctgg	aaagtaaaac	ttgttctctg	agcggcgagc	agcaggatgt	ctccatagac	1020
	ctcacaccac	ttgcccagag	cggaggttca	tcctatat	cagatggaaa	agaatatttg	1080
5	ttttatttga	atgtctgtgg	agaaactgaa	atacagttct	gtaataaaaa	acaagctgca	1140
	gttttgccaag	tgaaaaagag	cgatacctct	caagtcaaag	cagcaggaaag	ataccacaat	1200
	cagaccctcc	gatattcgga	tggagacctc	accttgatat	attttgaggg	tgatgaatgc	1260
	agctcagggt	ttcagcggat	gagcgtcata	aactttgagt	gcaataaaac	cgcaggtaac	1320
	gatgggaaaag	gaactcctgt	attcacaggg	gaggttgact	gcacctactt	cttcacatgg	1380
10	gacacggaat	acgcctgtgt	taaggagaag	gaagacctcc	tctgcggtgc	caccgacggg	1440
	aagaagcgct	atgacctgtc	cgcgctggtc	cgccatgcag	aaccagagca	gaattgggaa	1500
	gctgtggatg	gcagtcagac	ggaaacagag	aagaagcatt	ttttcattaa	tatttgtcac	1560
	agagtgtctg	aggaaggcaa	ggcacgaggg	tgtcccagag	acgcggcagt	gtgtgcagtg	1620
	gataaaaaat	gaagtaaaaa	tctgggaaaa	tttatttctc	ctcccatgaa	agagaaaagga	1680
15	aacattcaac	tctcttattc	agatgggtgat	gattgtggtc	atggcaagaa	aattaaaaact	1740
	aatatcacac	ttgtatgcaa	gccagggtgat	ctggaaagtg	caccagtgtt	gagaacttct	1800
	ggggaaggcg	gttgctttta	tgagtttgag	tggcgcacag	ctgcggcctg	tgtgctgtct	1860
	aagacagaag	gggagaactg	cacgggtcttt	gactcccagg	cagggttttc	ttttgactta	1920
	tcacctctca	caaagaaaaa	tgggtgcctat	aaagttgaga	caaagaagta	tgacttttat	1980
20	ataaatgtgt	gtggcccggt	gtctgtgagc	ccctgtcagc	cagactcagg	agcctggcag	2040
	gtggcaaaaa	gtgatgagaa	gacttggaaac	ttgggtctga	gtaatgcgaa	gctttcatat	2100
	tatgatggga	tgatccaact	gaactacaga	ggcggcacac	cctataacaa	tgaaagacac	2160
	acaccgagag	ctacgctcat	cacctttctc	tgtgatcgag	acgcgggagt	gggcttccct	2220
	gaatatcagg	aagaggataa	ctccacctac	aacttccggt	ggtacaccag	ctatgcctgc	2280
25	ccggaggagc	ccctggaatg	cgtagtgacc	gacccctcca	cgctggagca	gtacgacctc	2340
	tccagtctgg	caaaactctga	aggtggcctt	ggaggaaact	ggtatgccat	ggacaactca	2400
	ggggaacatg	tcacgtggag	gaaatactac	attaacgtgt	gtcggcctct	gaatccagtg	2460
	ccgggctgca	accgatatgc	atcggccttg	cagatgaagt	atgaaaaaga	tcaggggctcc	2520
	ttcactgaag	tggtttccat	cagtaacttg	ggaatggcaa	agaccggccc	ggtgggttgag	2580
30	gacagcggca	gcctccttct	ggaatacgtg	aatgggtcgg	cctgcaccac	cagcgatggc	2640
	agacagacca	catataccac	gaggatccat	ctcgtctgct	ccaggggcag	gctgaacagc	2700
	caccccactc	tttctctcaa	ctgggagtgt	gtggctcagt	tcctgtggaa	cacagaggct	2760
	gcctgtccca	ttcagacaac	gacggataca	gaccaggctt	gctctataag	ggtacccaac	2820
	agtggatttg	tgtttaattc	taatccgcta	aacagttcgc	aaggatataa	cgtctctggc	2880
35	attgggaaga	tttttatgtt	taatgtctgc	ggcacaatgc	ctgtctgtgg	gaccatcctg	2940
	ggaaaacctg	cttctggctg	tgaggcagaa	acccaaactg	aagagctcaa	gaattggaag	3000
	ccagcaaggc	cagtcggaat	tgagaaaagc	ctccagctgt	ccacagaggg	cttcatcact	3060
	ctgacctaca	aagggcctct	ctctgccaaa	ggtaccgctg	atgcctttat	cgctcgcttt	3120
	gtttgcaatg	atgatgttta	ctcaggcccc	ctcaaatcc	tgcatacaaga	tatcgactct	3180
40	gggcaaggga	tccgaaacac	ttactttgag	tttgaaaccg	cgttggcctg	tgttccttct	3240
	ccagtggact	gccaagtcac	cgacctggct	ggaaatgagt	acgacctgac	tggcctaagc	3300
	acagttagga	aaccttggac	ggctgttgac	acctctgtcg	atgggagaaa	gaggactttc	3360
	tattttgagcg	tttgcaatcc	tctcccttac	attcctggat	gccaggggcag	cgcagtgggg	3420
	tcttgcttag	tgtcagaagg	caatagctgg	aatctgggtg	tgggtgcagat	gagtcctcaa	3480
45	gccgcggcga	atggatcttt	gagcatcatg	tatgtcaacg	gtgacaagtg	tgggaaaccag	3540
	cgcttctcca	ccaggatcac	gtttgagtgt	gctcagatat	cgggctcacc	agcatttcag	3600
	cttcaggatg	gttgtgagta	cgtgttttat	tggagaactg	tggaaagcctg	tcccgttgtc	3660
	agagtgggaag	gggacaactg	tgaggtgaaa	gacccaaggc	atggcaactt	gtatgacctg	3720
	aagcccctgg	gcctcaacga	caccatcgtg	agccagtggc	aatacactta	ttactttcgg	3780
50	gtctgtggga	agcttttctc	agacgtctgc	ccacaaagtg	acaagtccaa	ggtgggtctc	3840
	tcattgtcagg	aaaagcggga	accgcaggga	tttcacaaag	tggcagggtct	cctgactcag	3900
	aagctaactt	atgaaaatgg	cttgttaaaa	atgaacttca	cggggggggga	cacttgccat	3960
	aaggtttatc	agcgtctccac	agccatcttc	ttctactgtg	accgcggcac	ccagcggcca	4020
	gtattttctaa	aggagacttc	agattgttcc	tacttggttg	agtggcgaac	gcagtatgcc	4080
55	tgcccacctt	tcgatctgac	tgaatgttca	ttcaaagatg	gggctggcaa	ctccttcgac	4140
	ctctcgtccc	tgtcaaggta	cagtgaacca	tgggaagcca	tcactgggac	gggggacctc	4200
	gagcactacc	tcataaatgt	ctgcaagtct	tggccccgcg	aggctggcac	tgagccgtgc	4260
	cctccagaag	cagccgcgtg	tctgctgggt	ggctccaagc	ccgtgaacct	cggcagggta	4320
	agggacggac	ctcagtggag	agatggcata	attgtcctga	aatacgttga	tggcgactta	4380
60	tgtccagatg	ggattcggaa	aaagtcaacc	accatccgat	tcacctgcag	cgagagccaa	4440
	gtgaactcca	ggcccatgtt	catcagcgcc	gtggaggact	gtgagtacac	ctttgcctgg	4500
	cccacagcca	cagcctgtcc	catgaagagc	aacgagcatg	atgactgcca	ggtcaccaac	4560

5 ccaagcacag gacacctgtt tgatctgagc tccttaagtg gcagggcggg attcacagct 4620
 gcttacagcg agaaggggtt gggtttacatg agcatctgtg gggagaatga aaactgccct 4680
 cctggcggtg gggcctgctt tggacagacc aggattagcg tgggcaaggc caacaagagg 4740
 ctgagatacg tggaccaggt cctgcagctg gtgtacaagg atgggtcccc ttgtccctcc 4800
 10 aaatccggcc tgagctataa gagtgtgacg agtttctgtg gcaggcctga ggccggggcca 4860
 accaataggc ccatgctcat ctccctggac aagcagacat gcactctctt cttctccttg 4920
 cacacgccgc tggcctgcga gcaagcgacc gaatgttccg tgaggaatgg aagctctatt 4980
 gttgacttgt ctcccttat tcatcgact ggtggttatg aggcttatga tgagagtga 5040
 gatgatgcct ccgataccaa ccctgatttc tacatcaata tttgtcagcc actaaatccc 5100
 15 atgcacgcag tgccctgtcc tgccggagcc gctgtgtgca aagttcctat tgatgggtccc 5160
 cccatagata tcggccgggt agcaggacca ccaatactca atccaatagc aaatgagatt 5220
 tacttgaatt ttgaaagcag tactccttgc ttagecgaca agcatttcaa ctacacctcg 5280
 ctcatcgctg ttcactgtaa gagaggtgtg agcatgggaa cgcctaagct gttaaggacc 5340
 20 agcagtgctg acttttgttt cgaatgggag actcctgtcg tctgtcctga tgaagtga 5400
 atggatgggt gtaccctgac agatgagcag ctcccttaca gcttcaactt gtccagcctt 5460
 tccacgagca cctttaaggt gactcgcgac tcgcgcacct acagcgttgg ggtgtgcacc 5520
 tttgcagtcg ggccagaaca aggaggtgtt aaggacggag gagtctgtct gctctcaggc 5580
 accaaggggg catccttttg acggctgcaa tcaatgaaac tggattacag gcaccaggat 5640
 gaagcggctg ttttaagtta cgtgaatggt gatcgttggc ctccagaaac cgatgacggc 5700
 25 ggcagtcctg tcttccctt catattcaat ggaagagct acgaggagt catcatagag 5760
 agcagggcga agctgtggtg tagcacaact gcggactacg acagagacca cgagtggggc 5820
 ttctgcagac actcaaacag ctaccggaca tccagcatca tatttaagtg tgatgaagat 5880
 gaggacattg ggaggccaca agtcttcagt gaagtgcgtg ggtgtgatgt gacatttgag 5940
 tggaaaacaa aagttgtctg ccctccaaag aagttggagt gcaaattcgt ccagaaacac 6000
 30 aaaacctaag acctgcggct gctctcctct ctaccgggt cctgggtcctt ggtccacaac 6060
 ggagtcctgt actatataaa tctgtgccag aaaatatata aagggccctt gggctgctct 6120
 gaaagggcca gcatttgcag aaggaccaca actggtgacg tccaggctctt gggactcgtt 6180
 cacacgcaga agctgggtgt cataggtgac aaagtgtgtg tcacgtactc caaagggtat 6240
 ccgtgtggtg gaaataagac cgcacctccc gtgatagaat tgacctgtac aaagacgggt 6300
 35 ggcagacctg cattcaagag gtttgatata gacagctgca cttactactt cagctgggac 6360
 tcccgggtcg cctgcgcctg gaagcctcag gaggtgcaga tgggtgaatgg gaccatcacc 6420
 aacctataaa atggcaagag cttcagcctc ggagatattt attttaagct gttcagagcc 6480
 tctggggaca tgaggaccaa tggggacaac tacctgtatg agatccaact ttctctccatc 6540
 acaagctcca gaaaccggc gtgctctgga gccaacatat gccaggtgaa gcccacacat 6600
 40 cagcacttca gtcggaaagt tggaacctct gacaagacca agtactacct tcaagacggc 6660
 gatctcgatg tcgtgtttgc ctcttctctt aagtgcggaa aggataagac caagtctgtt 6720
 tcttccacca tcttcttcca ctgtgacct ctgggtggagg acgggatccc cgagttcagt 6780
 cactgagactg ccgactgcca gtacctcttc tcttgggtaca cctcagccgt gtgtcctctg 6840
 ggggtgggct ttgacagcga gaatcccggg gacgacgggc agatgcacaa ggggctgtca 6900
 45 gaacggagcc aggcagtcgg cgcggtgctc agcctgctgc tgggtggcgt cacctgctgc 6960
 ctgctggccc tgttgctcta caagaaggag aggagggaaa cagtataag taagctgacc 7020
 acttgctgta ggagaagttc caacgtgtcc tacaataact caaaggtgaa taaggaagaa 7080
 gagacagatg agaatgaaac agagtggctg atggaagaga tccagctgcc tcctccacgg 7140
 50 cagggaaaagg aagggcagga gaacggccat attaccacca agtcagtga agccctcagc 7200
 tccctgcatg gggatgacca ggacagtgag gatgaggttc tgacctccc agaggtgaaa 7260
 gttcactcgg gcaggggagc tggggcagag agctcccacc cagtgaagaa cgcacagagc 7320
 aatgcccttc aggagcgtga ggacgatagg gtggggctgg tcaggggtga gaaggcagg 7380
 aaaggaagt ccagctctgc acagcagaag acagtgaagt ccaccaagct ggtgtccttc 7440
 55 catgacgaca gcgacgagga cctcttacac atctga 7476

<210> 91

<211> 4104

<212> DNA

55 <213> Homo sapiens

<300>

<302> IGF1R

<310> NM000875

60

<400> 91

atgaagtctg gctccggagg aggggtcccc acctcgtgt gggggctcct gtttctctcc 60

	gccgcgctct	cgctctggcc	gacgagtggg	gaaatctgcg	ggccaggcat	cgacatccgc	120
	aacgactatc	agcagctgaa	gcgcctggag	aactgcacgg	tgatcgaggg	ctacctccac	180
	atcctgctca	tctccaaggc	cgaggactac	cgagctacc	gcttcccca	gctcacggtc	240
	attaccgagt	acttgctgct	gttccgagtg	gctggcctcg	agagcctcgg	agacctcttc	300
5	cccaacctca	cggatcatccg	cggctggaaa	ctcttctaca	actacgccct	ggtcatcttc	360
	gagatgacca	atctcaagga	tattgggctt	tacaacctga	ggaacattac	tcggggggcc	420
	atcaggattg	agaaaaatgc	tgacctctgt	tacctctcca	ctgtggactg	gtccctgac	480
	ctggatgcgg	tgtccaataa	ctacattgtg	gggaataagc	cccaaaggga	atgtggggac	540
	ctgtgtccag	ggaccatgga	ggagaagccg	atgtgtgaga	agaccacat	caacaatgag	600
10	tacaactacc	gctgctggac	cacaaaccgc	tgccagaaaa	tgtgccaag	cacgtgtggg	660
	aagcgggcgt	gcaccgagaa	caatgagtg	tgccaccccg	agtgcctggg	cagctgcagc	720
	gcgcctgaca	acgacacggc	ctgtgtagct	tgccgccact	actactatgc	cgggtgtctgt	780
	gtgcctgcct	gcccgcctca	cacctacagg	tttgagggt	ggcgctgtgt	ggaccgtgac	840
	ttctgcgcga	acatcctcag	cgccgagag	agcagctccg	aggggtttgt	gatccacgac	900
15	ggcgagtgc	tgcaggagt	ccccctgggc	ttcatccgca	acggcagcca	gagcatgtac	960
	tgcatccctt	gtgaagggtcc	ttgcccgaag	gtctgtgagg	aagaaaagaa	aacaaagacc	1020
	attgattctg	ttacttctgc	tcagatgctc	caaggatgca	ccatcttcaa	gggcaatttg	1080
	ctcattaaca	tccgacgggg	gaataacatt	gcttcagagc	tggagaactt	catggggctc	1140
	atcgaggtgg	tgacgggcta	cgtgaagatc	cgccattctc	atgccttggg	ctccttgtcc	1200
20	ttcttaaaaa	accttcgcct	catccttaga	gaggagcagc	tagaagggaa	ttactccttc	1260
	tacgtcctcg	acaaccagaa	cttgacagca	ctgtgggact	gggaccaccg	caacctgacc	1320
	atcaaagcag	ggaaaatgta	ctttgctttc	aatcccaa	tatgtgtttc	cgaaatttac	1380
	cgcatggagg	aagtgcagg	gactaaagg	cgccaaagca	aaggggacat	aaacaccagg	1440
	aacaacgggg	agagagcctc	ctgtgaaagt	gacgtcctgc	atttcacctc	caccaccacg	1500
25	tcgaagaatc	gcacatcat	aacctggcac	cggtaccggc	cccctgacta	cagggatctc	1560
	atcagcttca	ccgtttacta	caaggaagca	ccctttaaga	atgtcacaga	gtatgatggg	1620
	caggatgcct	gcggctccaa	cagctgggaa	atggtggacg	tggacctccc	gccaacaag	1680
	gacgtggagc	ccggcatctt	actacatggg	ctgaagccct	ggactcagta	cgccgtttac	1740
	gtcaaggctg	tgacctcac	catgggtggg	aacgaccata	tccgtggggc	caagagttag	1800
30	atcttgtaca	ttcgcaccaa	tgttccagtt	ccttccattc	ccttggacgt	tctttcagca	1860
	tcgaactcct	cttctcagtt	aatcgtgaag	tggaaacctc	cctctctgcc	caacggcaac	1920
	ctgagttact	acattgtgcg	ctggcagcgc	cagcctcagg	acggctacct	ttaccggcac	1980
	aattactgct	ccaaagacaa	aatccccatg	aggaagtatg	ccgacggcac	catcgacttc	2040
	gaggaggtca	cagagaacct	caagactgag	gtgtgtgggt	gggagaaagg	gccttgcctg	2100
35	gcctgcccc	aaactgaagc	cgagaagcag	gccgagaagg	aggaggctga	ataccgcaaa	2160
	gtctttgaga	atttccctga	caactccatc	ttcgtgcccc	gacctgaaag	gaagcggaga	2220
	gatgtcatgc	aagtggccaa	caccaccatg	tccagccgaa	gcaggaacac	cacggccgca	2280
	gacacctaca	acatcaccca	cccgaagag	ctggagacag	agtacccttt	ctttgagagc	2340
	agagtggata	acaaggagag	aactgtcatt	tctaaccttc	ggcctttcac	attgtaccgc	2400
40	atcgatatcc	acagctgcaa	ccacgaggct	gagaagctgg	gctgcagcgc	ctccaacttc	2460
	gtctttgcaa	ggactatgcc	cgcagaagga	gcagatgaca	ttcctggggc	agtgcactgg	2520
	gagccaaggc	ctgaaaactc	catcttttta	aagtggccgg	aacctgagaa	tcccaatgga	2580
	ttgatcttaa	tgtatgaaat	aaaatacggg	tcacaagtgt	aggatcagcg	agaattgtgtg	2640
	tccagacagg	aatacaggaa	gtatggagg	gccaaagctaa	accgggtaaa	ccgggggaac	2700
45	tacacagccc	ggattcaggc	cacatctctc	tctgggaatg	ggtcgtggac	agatcctgtg	2760
	ttcttctatg	tccaggccaa	aacaggatat	gaaaacttca	tccatctgat	catcgctctg	2820
	ccgctcgctg	tcctgttgat	cgtgggagg	ttggtgatta	tgctgtacgt	cttccataga	2880
	aagagaaata	acagcaggct	ggggaatgga	gtgctgtatg	cctctgtgaa	ccggagtagc	2940
	ttcagcgtg	ctgatgtgta	cgttccctgat	gagtgagggt	tggctcggga	gaagatcac	3000
50	atgagccggg	aaccttggca	ggggctgttt	gggtgtgtct	atgaaggagt	tgccaagggt	3060
	gtgggtgaaag	atgaacctga	aaccagagtg	gccattaaaa	cagtgaacga	ggccgcaagc	3120
	atgcgtgaga	ggattgagtt	tctcaacgaa	gcttctgtga	tgaaggagtt	caattgtcac	3180
	catgtggtgc	gattgctggg	tgtggtgtcc	caaggccagc	caacactggg	catcatggaa	3240
	ctgatgacac	ggggcgatct	caaaagttat	ctccggtctc	tgaggccaga	aatggagaat	3300
55	aatccagtc	tagcacctcc	aagcctgagc	aagatgattc	agatggccgg	agagattgca	3360
	gacggcatgg	catacctcaa	cgccaataag	ttcgtccaca	gagaccttgc	tgcccggaat	3420
	tgcatggtag	ccgaagattt	cacagtcaaa	atcggagatt	ttggtatgac	gcgagatatc	3480
	tatgagacag	actattaccg	gaaaggaggc	aaagggtgc	tgcccggtgc	ctggatgtct	3540
	cctgagtc	tcaaggatgg	agtcttcacc	acttactcgg	acgtctgggc	cttcgggggtc	3600
60	gtcctctggg	agatcgccac	actggccgag	cagccctacc	agggcttgtc	caacgagcaa	3660
	gtcctctcgt	tcgtcatgga	gggcggcctt	ctggacaagc	cagacaactg	tcctgacatg	3720
	ctgtttgaac	tgatgcgcac	gtgctggcag	tataacccca	agatgaggcc	ttccttccctg	3780

gagatcatca gcagcatcaa agaggagatg gagcctgggt tccgggaggt ctccctctac 3840
 tacagcgagg agaacaagct gcccagagcg gaggagctgg acctggagcc agagaacatg 3900
 gagagcgctc ccttggaccc ctccggcctcc tcgtcctccc tgccactgcc cgacagacac 3960
 tcaggacaca aggccgagaa cggccccggc cctgggggtgc tggtcctccg cgccagcttc 4020
 5 gacgagagac agccttacgc ccacatgaac gggggccgca agaacgagcg ggccctgccc 4080
 ctgccccagt cttcgacctg ctga 4104

<210> 92
 10 <211> 726
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 15 <302> PDGFB
 <310> NM002608

<400> 92
 20 atgaatcgct gctgggcgct cttcctgtct ctctgctgct acctgcgtct ggtcagcgcc 60
 gagggggacc ccattcccga ggagctttat gagatgctga gtgaccactc gatccgctcc 120
 tttgatgata tccaacgcct gctgcacgga gaccccgag aggaagatgg ggccgagttg 180
 gacctgaaca tgaccgcctc ccactctgga ggcgagctgg agagcttggc tcgtggaaga 240
 aggagcctgg gttccctgac cattgctgag cgggccatga tcgccgagtg caagacgcgc 300
 accgaggtgt tcgagatctc ccggcgccctc atagaccgca ccaacgcaa cttcctggtg 360
 25 tggccgcccct gtgtggaggt gcagcgctgc tccggctgct gcaacaaccg caacgtgcag 420
 tgccgccccca cccaggtgca gctgcgacct gtccaggtga gaaagatcga gattgtgcgg 480
 aagaagccaa tctttaagaa ggccacggtg acgctggaag accacctggc atgcaagtgt 540
 gagacagtgg cagctgcacg gcctgtgacc cgaagcccg ggggttccca ggagcagcga 600
 gccaaaacgc cccaaactcg ggtgaccatt cggacggtgc gagtccgccg gccccccaag 660
 30 ggcaagcacc ggaaattcaa gcacacgcat gacaagacgg cactgaagga gacccttggg 720
 gcctag 726

<210> 93
 35 <211> 1512
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 40 <302> TGFbetaR1
 <310> NM004612

<400> 93
 45 atggaggcgg cggtcgtgct tccgcgtccc cggctgctcc tcctcgtgct ggccggcgccg 60
 ggcgcggcgg cggcggcgct gctcccgggg gcgacggcgt tacagtgttt ctgccacctc 120
 tgtacaaaag acaattttac ttgtgtgaca gatgggctct gctttgtctc tgtcacagag 180
 accacagaca aagttatata caacagcatg tgtatagctg aaattgactt aattcctcga 240
 gataggccgt ttgtatgtgc acctctttca aaaactgggt ctgtgactac aacatattgc 300
 50 tgcaatcagg accattgcaa taaaatagaa cttccaacta ctgtaaaagtc atcacctggc 360
 cttggctcctg tgggaactggc agctgtcatt cctggaccag tgtgcttcgt ctgcatctca 420
 ctcatgttga tggcttatat ctgccacaac gcactgtca ttcaccatcg agtgccaaat 480
 gaagaggacc cttcattaga tcgccctttt atttcagagg gtactacgtt gaaagactta 540
 atttatgata tgacaacgtc aggttctggc tcaggtttac cattgcttgt tcagagaaca 600
 attgcgagaa ctattgtgtt acaagaaagc attggcaaag gtccgatttg agaagtttgg 660
 55 agaggaaaagt ggcggggaga agaagttgct gttaagatat tctcctctag agaagaacgt 720
 tcgtgggttcc gtgaggcaga gatttatcaa actgtaatgt tacgtcatga aaacatcctg 780
 ggatttatag cagcagacaa taaagacaat ggtacttggg ctcagctctg gttgggtgtca 840
 gattatcatg agcatggatc cttttttgat tacttaaaaca gatacacagt tactgtggaa 900
 ggaatgataa aacttgctct gtccacggcg agcggctctg cccatcttca catggagatt 960
 60 gttgggtaccc aaggaaagcc agccattgct catagagatt tgaaatcaaa gaatatcttg 1020
 gttaaagaaga atggaacttg ctgtattgca gacttaggac tggcagtaag acatgattca 1080
 gccacagata ccattgatat tgctccaaac cacagagtgg gaacaaaaag gtacatggcc 1140

	cctgaagtgc	tcgatgatcc	cataaatatg	aaacattttg	aatccttcaa	acgtgctgac	1200
	atctatgcaa	tgggcttagt	attctgggaa	attgctcgac	gatgttccat	tggtggaatt	1260
	catgaagatt	accaactgcc	ttattatgat	cttgtaacct	ctgacccatc	agttgaagaa	1320
	atgagaaaag	ttgtttgtga	acagaagtta	aggccaaata	tcccaaacag	atggcagagc	1380
5	tgtgaagcct	tgagagtaat	ggctaaaatt	atgagagaat	gttggtatgc	caatggagca	1440
	gctaggctta	cagcattgcg	gattaagaaa	acattatcgc	aactcagtca	acaggaaggc	1500
	atcaaaatgt	aa					1512
10	<210> 94						
	<211> 4044						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
15	<300>						
	<302> Flk1						
	<310> AF035121						
	<400> 94						
20	atgcagagca	aggtgctgct	ggccgtcgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccggggccgcc	60
	tctgtgggtt	tgcctagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggccttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaagg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
25	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcggtca	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	catttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcggtcca	tttcaaatct	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccaga	aaagagattt	gttccctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggctcttctgt	600
30	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagttgt	cgttgtaggg	660
	tataggattt	atgatgtggt	tctgagtcgg	tctcatggaa	ttgaactatc	tgttggagaa	720
	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	cttgagtcca	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaaccagg	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatgggtg	aaccgggagt	900
35	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttgtt	gcttttggaa	gtggcatgga	atctctgggtg	1020
	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttggtta	cccaccccca	1080
	gaaataaaaat	ggtataaaaa	tggaaataccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgattatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgctatcctt	1200
40	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctgggttg	gtatgtccca	1260
	ccccagattg	gtgagaaatc	tctaattctct	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
	caaacgctga	catgtacggg	ctatgccatt	cctccccccg	atcacatcca	ctggtatttg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaaagctg	tctcagtgac	aaaccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggac	tccaggggag	gaaataaaaat	tgaagttaat	1500
45	aaaaatcaat	ttgtctaat	tgaaggaaaa	aacaaaactg	taagtaccct	tgttatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtca	acaaagtcgg	gagaggagag	1620
	agggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggt	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
50	cctgtttgca	agaacttggg	tactctttgg	aaattgaatg	ccaccatggt	ctctaattagc	1860
	acaaatgaca	ttttgatcat	ggagcttaag	aatgcatact	tgcaggacca	aggagactat	1920
	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
55	tttaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tggaaccggg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	cacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtgc	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagtaggc	acggcggtga	ttgccatgtt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcatcctacg	gaccgttaag	cggggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
60	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccattgg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
	ggcgtggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580

```

acttgcagga cagtagcagt caaaatgttg aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640
gctctcatgt ctgaactcaa gatcctcatt catattgggt accatctcaa tgtgggtcaac 2700
cttctaggtg cctgtaccaa gccaggagg ccactcatgg tgattgtgga attctgcaaa 2760
tttggaacc tgtccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820
5 aaaggggcac gattccgtca agggaaagac tacgttggag caatccctgt ggatctgaaa 2880
cggcgcttgg acagcatcac cagtagccag agctcagcca gctctggatt tgtggaggag 2940
aagtccctca gtgatgtaga agaagaggaa gctcctgaag atctgtataa ggacttccctg 3000
accttggagc atctcatctg ttacagcttc caagtggcta agggcatgga gttcttggca 3060
tcgcgaaagt gtatccacag ggacctggcg gcacgaaata tcctcttata ggagaagaac 3120
10 gtgggttaaaa tctgtgactt tggcttggcc cgggatattt ataaagatcc agattatgtc 3180
agaaaaggag atgctcgcct ccctttgaaa tggatggccc cagaaacaat ttttgacaga 3240
gtgtacacaa tccagagtga cgtctggtct tttgggtgtt tgctgtggga aatattttcc 3300
ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaa agattgatga aattttgtag gcgattgaaa 3360
gaaggaaact gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gacctgctg 3420
15 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga ccacgctttt cagagtgggt ggaacatttg 3480
ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540
tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgcctacctc acctgtttcc 3600
tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaa agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
20 gatatccctg tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
ggatatggttc ttgcctcaga agagctgaaa accttgggaag acagaaccaa attatctcca 3840
tcttttggtg gaatgggtgc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggtctaaac 3900
cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020
25 cagattctcc agcctgactc gggg 4044

```

<210> 95

<211> 4017

30 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> Flt1

35 <310> AF063657

<400> 95

```

atggtcagct actgggacac cggggtcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttctc 60
acaggatcta gttcagggtc aaaattaaaa gatcctgaac tgagttaaaa aggcacccag 120
40 cacatcatgc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca ggggggaagc agcccataaa 180
tggtcttttg ctgaaatggg gagtaaggaa agcgaaaggc tgagcataac taaatctgcc 240
tgtggaagaa atggcaaaaca attctgcagt accttaacct tgaacacagc tcaagcaaac 300
cacactggct tctacagctg caaatatcta gctgtacctc cttcaagaa gaaggaaaca 360
gaatctgcaa tctatatatt tattagtgat acaggtagac ctctcgtaga gatgtacagt 420
45 gaaatccccg aaattatata catgactgaa ggaagggagc tcgtcattcc ctgccgggtt 480
acgtcaccta acatcactgt tacttttaaaa aagtttccac ttgacacttt gatccctgat 540
ggaaaacgca taatctggga cagtagaaa agccttcatca tatcaaagtc aacgtacaaa 600
gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatgggc atttgtataa gacaaactat 660
ctcacacatc gacaaaccaa tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgcccagtc 720
50 aaattactta gaggccatac tcttgcctc aattgtactg ctaccactcc ctggaacacg 780
agagttcaaa tgacctggag ttacctgat gaaaaaaata agagagcttc cgtaaggcga 840
cgaattgacc aaagcaattc ccatgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900
atgcagaaca aagacaaagg actttatact tgtcgtgtaa ggagtggacc atcattcaaa 960
tctgttaaca cctcagtgc tatatatgat aaagcattca tcaactgtga acatcgaaaa 1020
55 cagcaggtgc ttgaaaccgt agctggcaag cggctctacc ggctctctat gaaagtgaag 1080
gcatttccct cgccggaagt tgtatgggta aagatggggg tacctgcgac tgagaaatct 1140
gctcgctatt tgactcgtgg ctactcgtaa attatcaagg acgtaactga agaggatgca 1200
gggaattata caatcttgct gagcataaaa cagtcaaatg tgtttaaaaa cctcactgcc 1260
actctaattg tcaatgtgaa accccagatt tacgaaaagg ccgtgtcatc gtttccagac 1320
60 ccggctctct acccactggg cagcagacaa atcctgactt gtaccgcata tggatatccct 1380
caacctacaa tcaagtgggt ctggcaccoc tgaatacata atcattccga agcaagggtg 1440
gacttttgtt ccaataatga agagtccttt atcctggatg ctgacagcaa catgggaaac 1500

```

	agaattgaga	gcatcactca	gcgcattggca	ataatagaag	gaaagaataa	gatggctagc	1560
	accttggttg	tggctgactc	tagaatttct	ggaattctaca	tttgcatagc	ttccaataaa	1620
	gttgggactg	tgggaagaaa	cataagcttt	tatatcacag	atgtgccaaa	tgggtttcat	1680
	gttaacttgg	aaaaaatgcc	gacggaagga	gaggacctga	aactgtcttg	cacagttaac	1740
5	aagtctttat	acagagacgt	tacttggatt	ttactgcgga	cagttaataa	cagaacaatg	1800
	cactacagta	ttagcaagca	aaaaatggcc	atcactaagg	agcactccat	cactcttaat	1860
	cttaccatca	tgaatgtttc	cctgcaagat	tcaggcacct	atgcctgcag	agccaggaat	1920
	gtatacacag	gggaagaaat	cctccagaag	aaagaaatta	caatcagaga	tcaggaagca	1980
	ccatacctcc	tgcgaaacct	cagtgatcac	acagtggcca	tcagcagttc	caccacttta	2040
10	gactgtcatg	ctaattggtgt	ccccgagcct	cagatcactt	ggtttaaaaa	caaccacaaa	2100
	atacaacaag	agcctggaat	tatttttagga	ccaggaagca	gcacgctgtt	tattgaaaga	2160
	gtcacagaag	aggatgaagg	tgtctatcac	tgcaaaagcca	ccaaccagaa	gggctctgtg	2220
	gaaagttcag	catacctcac	tgttcaagga	acctcggaca	agtctaattct	ggagctgac	2280
	actctaactat	gcacctgtgt	ggctgcgact	ctcttctggc	tcctattaac	cctctttatc	2340
15	cgaaaaatga	aaaggtcttc	ttctgaaata	aagactgact	acctatcaat	tataatggac	2400
	ccagatgaag	ttcctttgga	tgagcagtgt	gagcggctcc	cttatgatgc	cagcaagtgg	2460
	gagtttgccc	gggagagact	taaactgggc	aaatcacttg	gaagaggggc	ttttggaaaa	2520
	gtggttcaag	catcagcatt	tggcattaag	aaatcaccta	cgtgccggac	tgtggctgtg	2580
	aaaatgctga	aagagggggc	cacggccagc	gagtacaaag	ctctgatgac	tgagctaaaa	2640
20	atcttgaccc	acattggcca	ccatctgaac	gtggttaaac	tgctggggagc	ctgcaccaag	2700
	caaggagggc	ctctgatggg	gattgttgaa	tactgcaaat	atggaaatct	ctccaactac	2760
	ctcaagagca	aacgtgactt	attttttctc	aacaaggatg	cagcactaca	catggagcct	2820
	aagaaaagaaa	aaatggagcc	aggcctggaa	caaggcaaga	aaccaagact	agatagcgtc	2880
	accagcagcg	aaagctttgc	gagctccggc	tttcaggaag	ataaaagtct	gagtgatgtt	2940
25	gaggaagagg	aggattctga	cggttttctac	aaggagccca	tcactatgga	agatctgatt	3000
	tcttacagtt	ttcaagtggc	cagaggcatg	gagttcctgt	cttccagaaa	gtgcattcat	3060
	cgggacctgg	cagcgagaaa	cattctttta	tctgagaaca	acgtggtgaa	gatttgggat	3120
	tttggccttg	cccgggatat	ttataagaac	cccgattatg	tgagaaaagg	agataactga	3180
	cttcctctga	aatggatggc	tcctgaatct	atctttgaca	aaatctacag	caccaagagc	3240
30	gacgtgtggt	cttacggagt	attgctgtgg	gaaatcttct	ccttaggtgg	gtctccatac	3300
	ccaggagtac	aaatggatga	ggacttttgc	agtcgcctga	gggaaggcat	gaggatgaga	3360
	gctcctgagt	actctactcc	tgaaatctat	cagatcatgc	tggaactgctg	gcacagagac	3420
	ccaaaagaaa	ggccaagatt	tgcagaactt	gtggaaaaac	taggtgattt	gcttcaagca	3480
	aatgtacaac	aggatggtaa	agaactacatc	ccaatcaatg	ccatactgac	aggaaatagt	3540
35	gggtttacat	actcaactcc	tgccttctct	gaggacttct	tcaaggaaag	tattttcagct	3600
	ccgaagttta	attcaggaag	ctctgatgat	gtcagatatg	taaatgcttt	caagttcatg	3660
	agcctggaaa	gaatcaaaac	ctttgaagaa	cttttaccca	atgccacctc	catgtttgat	3720
	gactaccagg	gcgacagcag	cactctgttg	gcctctccca	tgctgaagcg	cttcacctgg	3780
	actgacagca	aacccaaggc	ctcgcctcaag	attgacttga	gagtaaccag	taaaagtaag	3840
40	gagtcggggc	tgtctgatgt	cagcaggccc	agttttctgcc	attccagctg	tgggcacgtc	3900
	agcgaaggca	agcgcaggtt	cacctacgac	cacgctgagc	tggaaaggaa	aatcgcgctgc	3960
	tgctccccgc	ccccagacta	caactcgggtg	gtcctgtact	ccaccccacc	catctag	4017
45	<210> 96						
	<211> 3897						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
50	<300>						
	<302> Flt4						
	<310> XM003852						
	<400> 96						
55	atgcagcggg	gcgccgcgct	gtgcctgcga	ctgtggctct	gcctgggact	cctggacggc	60
	ctggtgagtg	gctactccat	gacccccccg	accttgaaac	tcacggagga	gtcacacgtc	120
	atcgacaccg	gtgacagcct	gtccatctcc	tcagggggac	agcaccacct	cgagtgggct	180
	tggccaggag	ctcaggaggc	gccagccacc	ggagacaagg	acagcgagga	cacgggggtg	240
	gtgcgagact	gcgagggcac	agacgccagg	ccctactgca	aggtgttgct	gctgcacgag	300
60	gtacatgcca	acgacacagg	cagctacgtc	tgctactaca	agtacatcaa	ggcacgcac	360
	gagggcacca	cggccgccag	ctcctacgtg	ttcgtgagag	actttgagca	gccattcatc	420
	aacaagcctg	acacgctctt	ggtcaacagg	aaggacgcca	tgtgggtgcc	ctgtctgggtg	480

60 <210> 97
 <211> 4071
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> KDR

5 <310> AF063658

<400> 97

	atggagagca	aggtgctgct	ggcgcgtgcc	ctgtggctct	gcgtggagac	ccgggcccgc	60
	tctgtgggtt	tgcctagtgt	ttctcttgat	ctgcccaggc	tcagcataca	aaaagacata	120
10	cttacaatta	aggctaatac	aactcttcaa	attacttgca	ggggacagag	ggacttggac	180
	tggctttggc	ccaataatca	gagtggcagt	gagcaaaggg	tggaggtgac	tgagtgcagc	240
	gatggcctct	tctgtaagac	actcacaatt	ccaaaagtga	tcggaaatga	cactggagcc	300
	tacaagtgtc	tctaccggga	aactgacttg	gcctcgggtc	tttatgtcta	tgttcaagat	360
	tacagatctc	cattttattgc	ttctgttagt	gaccaacatg	gagtcgtgta	cattactgag	420
15	aacaaaaaca	aaactgtggt	gattccatgt	ctcgggtcca	tttcaaactc	caacgtgtca	480
	ctttgtgcaa	gatacccgga	aaagagatgt	gttctctgatg	gtaacagaat	ttcctgggac	540
	agcaagaagg	gctttactat	tcccagctac	atgatcagct	atgctggcat	ggctcttctgt	600
	gaagcaaaaa	ttaatgatga	aagttaccag	tctattatgt	acatagtgtg	cgttgtaggg	660
	tataggatgt	atgatgtggt	tctgagtcog	tctcatggaa	ttgaactatc	tggtggagaa	720
20	aagcttgtct	taaattgtac	agcaagaact	gaactaaatg	tggggattga	cttcaactgg	780
	gaataccctt	cttcgaagca	tcagcataag	aaacttgtaa	accgagacct	aaaaacccag	840
	tctgggagtg	agatgaagaa	atttttgagc	accttaacta	tagatgggtg	aaccggagt	900
	gaccaaggat	tgtacacctg	tgcagcatcc	agtgggctga	tgaccaagaa	gaacagcaca	960
	tttgtcaggg	tccatgaaaa	accttttgtt	gcttttgtaa	gtggcatgga	atctctgggtg	1020
25	gaagccacgg	tgggggagcg	tgtcagaatc	cctgcgaagt	accttggtta	cccccccca	1080
	gaaataaaaat	ggtataaaaa	tgggaataccc	cttgagtcca	atcacacaat	taaagcgggg	1140
	catgtactga	cgatttatgga	agtgagtga	agagacacag	gaaattacac	tgctatcctt	1200
	accaatccca	tttcaaagga	gaagcagagc	catgtggtct	ctctggttgt	gtatgtccca	1260
	ccccagattg	gtgagaaatc	tctaactctc	cctgtggatt	cctaccagta	cggcaccact	1320
30	caaacgctga	catgtacggg	ctatgccatt	cctccccgc	atcacatcca	ctggtatttg	1380
	cagttggagg	aagagtgcgc	caacgagccc	agccaagctg	tctcagtga	aaaccatac	1440
	ccttgtgaag	aatggagaag	tgtggaggag	ttccagggag	gaaataaaaat	tgaagttaat	1500
	aaaaatcaat	ttgctcta	tgaaggaaaa	aaacaaactg	taagtaccct	gtttatccaa	1560
	gcggcaaatg	tgtcagcttt	gtacaaatgt	gaagcgggtc	acaaagtccg	gagaggagag	1620
35	agggtgatct	ccttccacgt	gaccaggggt	cctgaaatta	ctttgcaacc	tgacatgcag	1680
	cccactgagc	aggagagcgt	gtctttgtgg	tgcactgcag	acagatctac	gtttgagaac	1740
	ctcacatggt	acaagcttgg	cccacagcct	ctgccaatcc	atgtgggaga	gttgcccaca	1800
	cctgtttgca	agaacttggga	tactctttgg	aaattgaatg	ccaccatggt	ctctaatagc	1860
	acaaatgcaca	ttttgatcat	ggagctttaa	aatgcattcc	tgcaggacca	aggagactat	1920
40	gtctgccttg	ctcaagacag	gaagaccaag	aaaagacatt	gcgtgggtcag	gcagctcaca	1980
	gtcctagagc	gtgtggcacc	cacgatcaca	ggaaacctgg	agaatcagac	gacaagtatt	2040
	ggggaaagca	tcgaagtctc	atgcacggca	tctgggaatc	cccctccaca	gatcatgtgg	2100
	tttaaaagata	atgagaccct	tgtagaagac	tcaggcattg	tattgaagga	tgggaaccgg	2160
	aacctcacta	tccgcagagt	gaggaaggag	gacgaaggcc	tctacacctg	ccaggcatgc	2220
45	agtgttcttg	gctgtgcaaa	agtggaggca	tttttcataa	tagaagggtgc	ccaggaaaag	2280
	acgaacttgg	aaatcattat	tctagtaggc	acggcgggtga	ttgccatggt	cttctggcta	2340
	cttcttgtca	tcactctacg	gaccgttaag	cgggccaatg	gaggggaact	gaagacaggc	2400
	tacttgtcca	tcgtcatgga	tccagatgaa	ctcccatggg	atgaacattg	tgaacgactg	2460
	ccttatgatg	ccagcaaatg	ggaattcccc	agagaccggc	tgaagctagg	taagcctctt	2520
50	ggcgcgtggtg	cctttggcca	agtgattgaa	gcagatgcct	ttggaattga	caagacagca	2580
	acttgcagga	cagtgcagga	caaaatgttg	aaagaaggag	caacacacag	tgagcatcga	2640
	gctctcatgt	ctgaactcaa	gatcctcatt	caatattggtc	accatctcaa	tgtggtcaac	2700
	cttctaggtg	cctgtaccaa	gccaggaggg	ccactcatgg	tgattgtgga	attctgcaaa	2760
	tttggaiaacc	tgtccactta	cctgaggagc	aagagaaatg	aatttgtccc	ctacaagacc	2820
55	aaaggggcac	gattccgtca	agggaaagac	tacgttggag	caatccctgt	ggatctgaaa	2880
	cggcgcttgg	acagcatcac	cagtagccag	agctcagcca	gctctggatt	tgtggaggag	2940
	aagtcctctc	atgatgtaga	agaagaggaa	gctcctgaa	atctgtataa	ggacttcctg	3000
	accttggagc	atctcatctg	ttacagcttc	caagtggcta	agggcatgga	gttcttggca	3060
	tcgcgaaagt	gtatccacag	ggacctggcg	gcacgaaata	tcctcttatc	ggagaagaac	3120
60	gtgggttaaaa	tctgtgactt	tggccttggc	cgggatattt	ataaagatcc	agattatgtc	3180
	agaaaaggag	atgctcgcct	ccctttgaaa	tggatggccc	cagaaacaat	ttttgacaga	3240
	gtgtacacaa	tccagagtga	cgtctggtct	tttgggtgtt	tgctgtggga	aatattttcc	3300

ttaggtgctt ctccatatcc tggggtaaag attgatgaag aattttttag gcgattgaaa 3360
 gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
 gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttagt ggaacatttg 3480
 ggaaatctct tgcaagctaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tcttccgata 3540
 5 tcagagactt tgagcatgga agaggattct ggactctctc tgctacctc acctgtttcc 3600
 tgtatggagg aggaggaagt atgtgacccc aaattccatt atgacaacac agcaggaatc 3660
 agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
 gatatccccg tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
 ggtatggttc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
 10 tcttttgggtg gaatgggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900
 cagacaagcg gctaccagtc cggatatcac tccgatgaca cagacaccac cgtgtactcc 3960
 agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020
 cagattctcc agcctgactc ggggaccaca ctgagctctc ctctgttta a 4071

15
 <210> 98
 <211> 1410
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20
 <300>
 <302> MMP1
 <310> M13509

25
 <400> 98
 atgcacagct ttcctccact gctgctgctg ctgttctggg gtgtggtgtc tcacagcttc 60
 ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tcacagaaata cctggaaaaa 120
 tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggccagtg 180
 30 gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaattc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240
 gctgaaaccc tgaaggtgat gaagcagccc agatgtggag tgctgatgt ggctcagttt 300
 gtctcactg agggaaaccc tcgctgggag caaacacatc tgagggtacag gattgaaaat 360
 tacacgccag atttgccaag agcagatgtg gaccatgcca ttgagaaagc cttccaactc 420
 tggagttaat tcacacctct gacattcacc aaggtctctg agggtaagc agacatcatg 480
 atatcttttg tcaggggaga tcatcgggac aactctctt ttgatggacc tggaggaaat 540
 35 cttgctcatg cttttcaacc agggccagggt attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600
 gaaagggtga ccaacaattt cagagagtac aacttacatc gtgttgccgc tcatgaactc 660
 ggccattctc ttggactctc ccattctact gatatcgggg ctttgatgta ccctagctac 720
 accttcagt gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatcca agccatata 780
 ggacgttccc aaaatcctgt ccagcccac ccccaaaagc gtgtgacagt 840
 40 aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cgggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900
 ttctacatgc gcacaaatcc cttctacccg gaagttgagc tcaatttcat ttctgttttc 960
 tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgccgacag agatgaagtc 1020
 cgggtttttca aagggaataa gtactgggct gttcaggggac agaattgtgt acacggatac 1080
 cccaaggaga tctacagctc ctttggtctc cctagaactg tgaagcata c gatgtgtct 1140
 45 ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggaggat 1200
 gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttcct 1260
 ggaattggcc acaaagttga tgcagttttc atgaaagatg gattttttcta tttctttcat 1320
 ggaacaagac aatacaaat tgatcctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380
 50 aatagctgggt tcaactgcag gaaaaattga 1410

<210> 99
 <211> 1743
 <212> DNA
 55 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP10
 <310> XM006269

60
 <400> 99
 aaagaaggta agggcagtg gaatgatgca tcttgcattc cttgtgctgt tgtgtctgcc 60

agtctgctct gcctatcctc tgagtggggc agcaaaagag gaggactcca acaaggatct 120
 tgcccagcaa tacctagaaa agtactacaa cctcgaaaag gatgtgaaac agtttagaag 180
 aaaggacagt aatctcattg ttaaaaaaat ccaagggaatg cagaagttcc ttgggttgga 240
 ggtgacaggg aagctagaca ctgacactct ggaggtgatg cgcaagccca ggtgtggagt 300
 5 tcttgacgtt ggtcacttca gctcctttcc tggcatgccg aagtggagga aaaccacact 360
 tacatacagg atttgtgaatt atacaccaga tttgccaaaga gatgctgttg attctgccat 420
 tgagaaagct ctgaaagtct gggaagaggt gactccactc acattctcca ggctgtatga 480
 aggagaggct gatataatga tctcttttgc agttaaagaa catggagact tttactcttt 540
 tgatggccca ggacacagtt tggctcatgc ctacccacct ggacctgggc tttatggaga 600
 10 tattcacttt gatgatgatg aaaaatggac agaagatgca tcaggcacca atttattcct 660
 cgttgctgct catgaacttg gccactccct ggggctcttt cactcagcca acactgaagc 720
 tttgatgtac ccactctaca actcattcac agagctcgcc cagttccgcc tttcgcaaga 780
 tgatgtgaat ggcattcagt ctctctacgg acctccccct gcctctactg aggaaccct 840
 ggtgccaca aatctgttc ctctgggac tgagatgcca gccaaagtgtg atcctgcttt 900
 15 gtccctcgat gccatcagca ctctgagggg agaatatctg ttctttaaaag acagatattt 960
 ttggcgaaga tcccactgga accctgaacc tgaatttcat ttgatttctg cattttggcc 1020
 ctctcttcca tcatatttgg atgctgcata tgaagttaac agcagggaca ccgtttttat 1080
 ttttaaagga aatgagttct gggccatcag aggaaatgag gtacaagcag gttatccaag 1140
 aggcattccat accctgggtt ttctctcaac cataaggaaa attgatgcag ctgtttctga 1200
 20 caaggaaaag aagaaaacat acttctttgc agcggacaaa tactggagat ttgatgaaaa 1260
 tagccagtcc atggagcaag gcttccctag actaatagct gatgactttc caggagtga 1320
 gcctaagggt gatgctgtat tacaggcatt tggatttttc tacttcttca gtggatcatc 1380
 acagtttgag tttgaccca atgccaggat ggtgacacac atattaaaga gtaacagctg 1440
 gttacattgc taggcgagat agggggaaga cagatatggg tgtttttaat aaatctaata 1500
 25 attattcatc taatgtatta tgagccaaaa tggttaattt ttcttgcag ttctgtgact 1560
 gaagaagatg agccttgcat atatctgcat gtgtcatgaa gaatgtttct ggaattcttc 1620
 acttgctttt gaattgcact gaacagaatt agaaaatact catgtgcaat aggtgagaga 1680
 atgtattttc atagatgtgt tattacttcc tcaataaaaa gttttatttt gggcctgttc 1740
 30 ctt 1743

 <210> 100
 <211> 1467
 <212> DNA
 35 <213> Homo sapiens

 <300>
 <302> MMP11
 <310> XM009873
 40
 <400> 100
 atggctccgg ccgcctggct ccgcagcgcg gccgcgcgcg cctcctgcc cccgatgctg 60
 ctgctgctgc tccagccgcc gccgctgctg gcccgggctc tgccgcggga cggccaccac 120
 ctccatgccg agaggagggg gccacagccc tggcatgcag cctgcccag tagccggca 180
 45 cctgccccctg ccacgcagga agccccccgg cctgccagca gcctcaggcc tccccgctgt 240
 ggcgtgcccc acccatctga tgggctgagt gcccgcaacc gacagaagag gttcgtgctt 300
 tctggcgggc gctgggagaa gacggacctc acctacagga tcttccggtt ccatggcag 360
 ttggtgcagg agcagggtgcg gcagacgatg gcagaggccc taaaggatat gagcgtgtg 420
 50 acgccactca cctttactga ggtgcacgag ggcgctgctg acatcatgat cgactctgcc 480
 aggtactggc atggggacga cctgcccgtt gatgggcctg ggggcatcct ggcccatgcc 540
 ttcttcccca agactcaccg agaaggggat gtccacttgc actatgatga gacctggact 600
 atcgggggatg accagggcac agacctgctg cagggtggcag cccatgaatt tggccacgtg 660
 ctggggctgc agcacacaac agcagccaag gccctgatgt ccgccttcta cacctttcgc 720
 taccactga gtctcagccc agatgactgc aggggcgttc aacacctata tggccagccc 780
 55 tggcccactg tcacctccag gaccacagcc ctgggccccc aggctgggat agacaccaat 840
 gagattgcac cgtggagcc agacgccccg ccagatgcct gtgaggcctc ctttgacgcg 900
 gtctccacca tccgaggcga gctctttttc ttcaaagcgg gctttgtgtg gcgcctccgt 960
 gggggccagc tgcagcccgg ctacccagca ttggcctctc gccactggca gggactgccc 1020
 agccctgtgg acgtgcctt cgaggatgcc cagggccaca tttggttctt ccaagggtgt 1080
 60 cagtactggg tgtacgacgg tgaaaagcca gtccctgggc ccgcacccct caccgagctg 1140
 ggcctgggtg ggttcccggg ccatgctgcc ttggtctggg gtcccagaa gacaagatc 1200
 tacttcttcc gaggcaggga ctactggcgt ttccacccca gcacccggcg tgtagacagt 1260


```

cccgtgcccc gcagggccac tgactggaga ggggtgccct ctgagatcga cgctgccttc 1320
caggatgctg atggctatgc ctacttcctg cgcggccgcc tctactggaa gtttgaccct 1380
gtgaagggtga aggctctgga aggcttcccc cgtctcgtgg gtcctgactt ctttggctgt 1440
gccgagcctg ccaacacttt cctctga 1467

```

5

```

<210> 101
<211> 1653
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

10

```

<300>
<302> MMP12
<310> XM006272

```

15

```

<400> 101
atgaagtttc ttctaatact gtcctcgcag gccactgctt ctggagctct tcccctgaac 60
agctctacaa gcctggaaaa aaataatgtg ctatttgggt agagatactt agaaaaattt 120
tatggccttg agataaacia acttccagtg acaaaaatga aatatagtgg aaacttaatg 180
aaggaaaaaa tccaagaaat gcagcacttc ttgggtctga aagtgaccgg gcaactggac 240
acatctaccc tggagatgat gcacgcacct cgtatgtggag tccccgatgt ccatcatttc 300
agggaaatgc cagggggggcc cgtatggagg aacattata tcacctacag aatcaataat 360
tacacacctg acatgaaccg tgaggatgtt gactacgcaa tccggaaagc tttccaagta 420
tggagtaatg ttacccccctt gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattttg 480
gtgggtttttg cccgtggagc tcatggagac ttccatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540
ctagcccatg ctttttgacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgatgaggac 600
gaattctgga ctacacattc aggagnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 660
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 720
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 780
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 840
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn 900
nnnnnnnnnn nnnnnnnnnn nnnnnngagag gatccaaagg ccgtaatgtt cccacctac 960
aaatatgttg acatcaacac atttcgcctc tctgctgatg acatacgtgg cattcagtcc 1020
ctgtatggag acccaaaaga gaaccaacgc ttgcaaatac ctgacaattc agraccagct 1080
ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcactaccg tgggaaataa gatctttttc 1140
ttcaaagaca ggttcttctg gctgaagggt tctgagagac caaagaccag tgtaatttta 1200
atctcttctc tatggccaac cttgccatct ggcattgaag ctgcttatga aattgaagcc 1260
agaaatcaag tttttctttt taaagatgac aaatactggt taattagcaa ttttagacca 1320
gagccaaatt atcccaagag catacattct tttggttttc ctaactttgt gaaaaaaatt 1380
gatgcagctg tttttaaccc acgtttttat aggacctact tctttgtaga taaccagtat 1440
tggagggtatg atgaaaggag acagatgatg gaccctgggt atcccaaact gattaccaag 1500
aacttccaag gaatcgggcc taaaattgat gcagtcttct actctaaaaa caaatactac 1560
tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaacg tatcaccaaa 1620
acactgaaaa gcaatagctg gtttggttgt tag 1653

```

45

```

<210> 102
<211> 1416
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

50

```

<400> 102
atgcatccag gggtcctggc tgccttcctc ttcttgagct ggactcattg tcgggccctg 60
ccccttccca gtgggtggtga tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttgcagag 120
cgctacctga gatcatacta ccatacctaca aatctcgcgg gaatcctgaa ggagaatgca 180
gcaagctcca tgactgagag gctccgagaa atgcagctct tcttcgggct agaggtgact 240
ggcaaaacttg acgataacac cttagatgtc atgaaaaagc caagatgcgg ggttcctgat 300
gtgggtgaat acaatgtttt ccctcgaact cttaaattggt ccaaaatgaa tttaacctac 360
agaattgtga attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaggc attcaaaaaa 420
gccttcaaag tttggtccga tgtaactcct ctgaatttta ccagacttca cgatggcatt 480
gctgacatca tgactctctt tggaattaa gacgatggcg acttctacct atttgatggg 540
ccctctggcc tgctggctca tgcttttctc cctggggcaa attatggagg agatgcccat 600

```

60

5 tttgatgatg atgaaacctg gacaagtagt tccaaaggct acaacttggt tcttggtgct 660
 gcgcatgagt tccggccactc cttagggtctt gaccactcca aggaccctgg agcactcatg 720
 ttccctatct acacctacac cggcaaaagc cacttttatgc ttcctgatga cgatgtacaa 780
 gggatccagt ctctctatgg tccaggagat gaagacccca accctaaaca tccaaaaacg 840
 ccagacaaat gtgacccttc cttatccctt gatgccatta ccagtctccg aggagaaaca 900
 atgatcttta aagacagatt cttctggcgc ctgcatcctc agcagggttg tgcggagctg 960
 tttttaacga aatcattttg gccagaactt cccaaccgta ttgatgctgc atatgagcac 1020
 ccttctcatg acctcatctt catcttcaga ggtagaaaat tttgggctct taatggttat 1080
 gacattctgg aagggttatcc caaaaaata tctgaactgg gtcttccaaa agaagttaag 1140
 10 aagataagtg cagctgttca ctttgaggat acaggcaaga ctctcctggt ctcaggaaac 1200
 caggtctgga gatatgatga tactaaccat attatggata aagactatcc gagactaata 1260
 gaagaagact tcccaggaat tgggtgataaa gtagatgctg tctatgagaa aaatggttat 1320
 atctattttt tcaacggacc catacagttt gaatacagca tctggagtaa ccgtattggt 1380
 15 cgcgtcatgc cagcaaattc cattttgtgg tgtaa 1416

<210> 103

<211> 1749

<212> DNA

20 <213> Homo sapiens

<300>

<302> MMP14

<310> NM004995

25

<400> 103

30 atgtctcccg ccccaagacc cccccgttgt ctctgtctcc ccctgtctac gctcggcacc 60
 gcgctcgctt ccctcggttc ggcccaaaagc agcagcttca gccccgaagc ctggctacag 120
 caatatgggt acctgcctcc cggggaccta cgtaccacac cacagcgctc accccagtca 180
 ctctcagcgg ccatogetgc catgcagaag ttttacgggt tgcaagtaac aggcaaagct 240
 gatgcagaca ccatgaaggc catgaggcgc ccccgatgtg gtgttcaga caagtttggg 300
 gctgagatca agcccaatgt tcgaaggaa cgtacgcca tccagggtct caaatggcaa 360
 cataatgaaa accatcttctg catccagaat tacaccccca aggtgggcca gtatgccaca 420
 35 tacgaggcca ttcgcaaggc gttccgcgtg tgggagagt ccacaccact gcgcttccgc 480
 gaggtgccct atgcctacat ccgtgagggc catgagaagc aggccgacat catgatcttc 540
 tttgccgagg gcttccatgg cgacagcacg cccttcgatg gtgagggcgg ctctcctggcc 600
 catgcctact tcccaggccc caacattgga ggagacaccc actttgactc tgccgagcct 660
 tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tcctggtggc tgtgcacgag 720
 ctggggcatg ccctggggct cgagcattcc agtgacccct cggccatcat ggcacccttt 780
 40 taccagtgga tggacacgga gaattttgtg ctgcccgatg atgaccgccc gggcatccag 840
 caactttatg ggggtgagtc aggggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900
 tcccggcctt ctgttcctga taaacccaaa aacccacact atgggcccac catctgtgac 960
 gggaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020
 45 ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgat gatggatacc caatgcccat tggccagttc 1080
 tggcggggcc tgccctgcgt catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaattcgtc 1140
 ttcttcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggcgt ccctggaacc tggctacccc 1200
 aagcacatta aggagctggg ccgagggctg cctaccgaca agattgatgc tgctctcttc 1260
 tggatgcccc atggaaagac ctacttcttc cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
 50 gagctcaggg cagtggatag cgagtacccc aagaacatca aagtctggga agggatccct 1380
 gagtctccca gagggtcatt catgggcagc gatgaagtct tcacttactt ctacaagggg 1440
 aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta ccccaagtca 1500
 gccctgaggg actggatggg ctgcccatcg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
 gagacggagg tgatcatcat tgagggtggac gaggaggcg gcggggcggt gagcgcggt 1620
 gccgtggtgc tgcccgtgct gctgctgctc ctggtgctgg cgggtgggct tgcagtcttc 1680
 55 ttcttcagac gccatgggac cccagggcga ctgctctact gccagcgttc cctgctggag 1740
 aaggtctga 1749

<210> 104

60 <211> 2010

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>
 <302> MMP15
 <310> NM002428

5

<400> 104

	atgggagcgc	acccgagcgc	gcccggagcgc	ccgggctgga	cgggcagcct	cctcggcgac	60
	cgggaggagg	cgggcgggcc	gcgactgctg	ccgctgctcc	tggtgcttct	gggctgcttg	120
	ggccttggcg	tagcggccga	agacgcggag	gtccatgccg	agaactgggt	gcggctttat	180
10	ggctacctgc	ctcagcccag	ccgccatattg	tccaccatgc	gttccgccc	gatcttggcc	240
	tcggcccttg	cagagatgca	gcgcttctac	gggatcccag	tcaccgggtg	gctcgacgaa	300
	gagaccaagg	agtggatgaa	gcggccccgc	tgtgggggtg	cagaccagtt	cggggtacga	360
	gtgaaagcca	acctgcgggc	gcgtcggaag	cgctacgccc	tcaccgggag	gaagtggaa	420
	aaccaccatc	tgacctttag	catccagaac	tacacggaga	agttgggctg	gtaccactcg	480
15	atggaggcgg	tgcgcagggc	cttccgcgtg	tgggagcagg	ccacgcccct	ggtcttccag	540
	gaggtgccct	atgaggacat	ccggctgcgg	cgacagaagg	aggccgacat	catggtactc	600
	tttgctctcg	gcttccacgg	cgacagctcg	ccgtttgatg	gcaccgggtg	ctttctggcc	660
	cacgcctatt	tccctggccc	cggcctaggc	ggggacaccc	attttgacgc	agatgagccc	720
	tggaccttct	ccagcactga	cctgcatgga	aacaacctct	tcctgggtgg	agtgcagtag	780
20	ctggggcacc	cgctggggct	ggagcactcc	agcaacccca	atgccatcat	ggcgccgttc	840
	taccagtggg	aggacgttga	caacttcaag	ctgcccagg	acgatctccg	tggcatccag	900
	cagctctacg	gtaccccaga	cggtcagcca	cagcctaccc	agcctctccc	cactgtgacg	960
	ccacggcggc	caggccggcc	tgaccaccgg	ccgcccggc	ctcccagcc	accaccccca	1020
	ggtgggaagc	cagagcggcc	cccaaagccg	ggccccccag	tccagccccg	agccacagag	1080
25	cggcccagac	agtatggccc	caacatctgc	gacggggact	ttgacacagt	ggccatgctt	1140
	cgcggggaga	tgttcgtggt	caagggcgcg	tggttctggc	gagtccggca	caaccgcgtc	1200
	ctggacaact	atcccatgcc	catcggggcac	ttctggcgtg	gtctgcccgg	tgacatcagt	1260
	gctgcctacg	agcgccaaga	cggtcgtttt	gtctttttca	aagggtgaccg	ctactggctc	1320
	tttcgagaag	cgaacctgga	gcccggctac	ccacagccgc	tgaccagcta	tggcctgggc	1380
30	atccccctatg	accgcattga	cacggccatc	tgggtgggagc	ccacaggcca	caccttcttc	1440
	ttccaagagg	acaggtactg	gcgcttcaac	gaggagacac	agcgtggaga	ccctgggtac	1500
	cccaagccca	tcagtgtctg	gcaggggatc	cctgcctccc	ctaaaggggc	cttccctgag	1560
	aatgacgcag	cctacaccta	cttctacaag	ggcaccaaat	actggaaatt	cgacaatgag	1620
	cgcttgcgga	tggagcccgg	ctaccccagg	tccatcctgc	gggacttcat	gggctgccag	1680
35	gagcacgtgg	agccaggccc	ccgatggccc	gacgtggccc	ggcggccctt	caacccccac	1740
	gggggtgcag	agcccggggc	ggacagcgca	gagggcgacg	tgggggatgg	ggatggggac	1800
	tttggggccg	gggtcaacaa	ggacgggggc	agccgcgtgg	tgggtgcagat	ggaggagggtg	1860
	gcacgggacg	tgaacgtggt	gatgggtgctg	gtggcactgc	tgctgctgct	ctgcgtcctg	1920
	ggcctcacct	acgcgctggt	gcagatgcag	cgcaagggtg	cgccacgtgt	cctgctttac	1980
40	tgcaagcgct	cgctgcagga	gtgggtctga				2010

<210> 105
 <211> 1824
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

45

<300>
 <302> MMP16
 <310> NM005941

50

<400> 105

	atgatcttac	tcacattcag	cactggaaga	cggttggatt	tcgtgcatca	ttcggggggtg	60
	tttttcttgc	aaaccttgct	ttggatttta	tgtgctacag	tctgcggaac	ggagcagtat	120
55	ttcaatgtgg	aggtttggtt	acaaaagtac	ggctaccttc	caccgactga	cccagaatg	180
	tcagtgtctg	gctctgcaga	gaccatgcag	tctgcctag	ctgccatgca	cgagttctat	240
	ggcattaaca	tgacaggaaa	agtggacaga	aacacaattg	actggatgaa	gaagccccga	300
	tgcggtgtac	ctgaccagac	aagaggtagc	tccaaatttc	atattcgtcg	aaagcgatat	360
	gcattgacag	gacagaaatg	gcagcacaag	cacatcactt	acagtataaa	gaacgtaact	420
60	ccaaaagtag	gagaccctga	gactcgtaaa	gctattcgcc	gtgcctttga	tgtgtggcag	480
	aatgtaactc	ctctgacatt	tgaagaagtt	ccctacagtg	aattagaaaa	tggcaaactg	540
	gatgtggata	taaccattat	ttttgcatct	ggtttccatg	gggacagctc	tccctttgat	600

5 ggagagggag gatttttggc acatgcctac ttccctggac caggaattgg aggagatacc 660
 ctttttgact cagatgagcc atggacacta ggaaatccta atcatgatgg aaatgactta 720
 tttctttagt cagtccatga actgggacat gctctgggat tggagcattc caatgacccc 780
 actgccatca tggctccatt ttaccagtac atggaaacag acaacttcaa actacctaata 840
 gatgatttac agggcatcca gaaaatatat ggtccacctg acaagattcc tccacctaca 900
 agacctctac cgacagtgcc cccacaccgc tctattcctc cggctgaccc aaggaaaaat 960
 gacaggccaa aacctcctcg gcctccaacc ggcagaccct cctatcccgg agccaaaccc 1020
 aacatctgtg atgggaactt taacactcta gctattcttc gtcgtgagat gtttgttttc 1080
 aaggaccagt gggttttggcg agtgagaaac aacaggggtga tggatggata cccaatgcaa 1140
 10 attacttact tctggcgggg cttgcctcct agtatcgatg cagtttatga aaatagcgac 1200
 gggaattttg tgttctttaa aggtaacaaa tattgggtgt tcaaggatac aactcttcaa 1260
 cctggttacc ctcagtactt gataaccctt ggaagtggaa ttccccctca tggatttgat 1320
 tcagccattt ggtgggagga cgtcgggaaa acctatttct tcaagggaga cagatattgg 1380
 agatatagt aagaaatgaa aacaatggac ctggctatc ccaagccaat cacagtctgg 1440
 15 aaaggggatcc ctgaatctcc tcagggagca tttgtacaca aagaaaatgg ctttacgtat 1500
 ttctacaaag gaaaggagta ttggaaattc aacaaccaga tactcaaggt agaacctgga 1560
 catccaagat ccatacctcaa ggattttatg ggctgtgatg gaccaacaga cagagttaaa 1620
 gaaggacaca gccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
 actgtgaaag ccatagctat tgtcattccc tgcattctgg ccttatgcct ccttgatttg 1740
 20 gtttacactg tgttcagtt caagagggaa ggaacacccc gccacatact gtactgtaaa 1800
 cgctctatgc aagagtgggt gtga 1824

25 <210> 106
 <211> 1560
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

30 <300>
 <302> MMP17
 <310> NM004141

35 <400> 106
 atgcagcagt ttggtggcct ggaggccacc ggcatacctgg acgaggccac cctggccctg 60
 atgaaaaccc cacgctgctc cctgccagac ctccctgtcc tgaccaggc tcgcaggaga 120
 cgccaggctc cagcccccac caagtggaa aagaggaacc tgctcgtggag ggtccggacg 180
 ttcccacggg actcaccact ggggcacgac acggtgcgtg cactcatgta ctacgccctc 240
 aaggctctga ggcagattgc gccctgaac ttccacgag tggcggggcag caccgcgac 300
 40 atccagatga acttctccaa ggccgaccat aacgacggct accccttcga cggcccccgc 360
 ggcaccgtgg cccacgcctt cttcccgcgc caccaccaca ccgcggggga caccacttt 420
 gacgatgacg aggcctggac cttccgctcc tcggatgccc acgggatgga cctgtttgca 480
 gtggctgtcc acgagtttgg ccacgccatt ggggttaagc atgtggccgc tgcacactcc 540
 atcatgcggc cgtactacca gggcccgggtg ggtgacccgc tgcgtacgg gctcccctac 600
 gaggacaagg tgcgctgtc gcagctgtac ggtgtgcgg agtctgtgtc tcccagggc 660
 45 cagcccgagg agcctccctt gctgcccggag ccccagaca accggtccag cgcccgcgc 720
 aggaaggacg tgcccacag atgcagcact cactttgacg cgggtggcca gatccggggt 780
 gaagctttct tcttcaaagg caagtacttc tggcggctga cgcgggaccg gcacctgggt 840
 tccctgcagc cggcacagat gcaccgcttc tggcggggcc tgccgctgca cctggacagc 900
 gtggacgccg gtacgagcg caccagcgac cacaagatcg tcttctttaa aggagacagg 960
 50 tactgggtgt tcaaggacaa taacgtagag cgcgccccgt ctccgacttc 1020
 agcctccgcg ctggcggcat cgacgctgcc ttctcctggg ccacacatga caggacttat 1080
 ttctttaagg accagctgta ctggcgctac gatgaccaca cgaggcacat ggaccccggc 1140
 taccgccccc agagccccct gtggaggggt gtcccagca cgctggacga cgccatgcgc 1200
 tggctccgac gtgcctccta cttcttccgt ggccaggagt actggaaagt gctggatggc 1260
 55 gagctggagg tggcaccgg gtaccacag tccacggccc gggactggct ggtgtgtgga 1320
 gactcacagg ccgatggatc tgtgctgcg ggcgtggag cggcagaggg gcccgcgcc 1380
 cctccaggac aacatgacca gagccgctcg gaggacgggt acgaggtctg ctcatgcacc 1440
 tctggggcat cctctcccc gggggcccca ggccactgg tggctgccac catgctgctg 1500
 60 ctgctgccgc cactgtcacc aggcgcctgt tggacagcgg ccacaggcct gacgctatga 1560

<210> 107

<211> 1983
<212> DNA
<213> Homo sapiens

5 <300>
<302> MMP2
<310> NM004530

<400> 107
10 atggaggcgc taatggcccg gggcgcgctc acgggtcccc tgagggcgct ctgtctcctg 60
ggctgcctgc tgagccacgc cgccgcgcgc cgcgcgcca tcatcaagtt ccccggcgat 120
gtcgccccc aaacggacaa agagttggca gtgcaatacc tgaacacctt ctatggctgc 180
ccaaggaga gctgcaacct gtttgtgctg aaggacacac taaagaagat gcagaagtgc 240
tttgactgc cccagacagg tgatcttgac cagaatacca tcgagaccat gcggaagcca 300
15 cgctgcggca acccagatgt ggccaactac aacttcttcc ctcgcaagcc caagtgggac 360
aagaaccaga tcacatacag gatcattggc tacacacctg atctggacct agagacagtgc 420
gatgatgcct ttgctcgtgc cttccaagtc tggagcgcgt tgacccact gcggttttct 480
cgaatccatg atggagaggc agacatcatg atcaactttg gccgctggga gcatggcgat 540
ggatacccct ttgacggtaa ggacggactc ctggctcatg ccttcgcccc aggcactggt 600
20 gttggggag actcccattt tgatgacgat gagctatgga ccttgggaga aggccaaagt 660
gtccgtgtga agtatggcaa cgccgatggg gagtactgca agttcccctt cttgttcaat 720
ggcaaggagt acaacagctg cactgatact ggccgcagcg atggcttctt ctggtgctcc 780
accacctaca actttgagaa ggatggcaag tacggcttct gtcccatga agccctgttc 840
accatgggag gcaacgctga aggacagccc tgcaagtttc cattccgctt ccagggcaca 900
25 tcctatgaca gctgcaccac tgagggcgcg acggatggct accgctggtg cggcaccact 960
gaggactacg accgcgacaa gaagtatggc ttctgccttg agaccgcat gtccactggt 1020
ggtgggaact cagaagggtg cccctgtgtc ttccccttca ctttctggg caacaaatat 1080
gagagctgca ccagcgccgg ccgcagtgcg ggaaagatgt ggtgtgcgac cacagccaac 1140
tacgatgacg accgcaagtg gggcttctgc cctgaccaag ggtacagcct gttcctcgtg 1200
30 gcagcccacg agtttggcca cgccatgggg ctggagcact cccaagacct tggggccctg 1260
atggcaccga ttacaccta caccaagaac ttccgtctgt cccaggatga catcaagggc 1320
attcggagc tctatggggc ctctcctgac attgaccttg gcaccggccc cccccaca 1380
ctgggcccctg tactcctga gatctgcaaa caggacattg tatttgatgg catcgctcag 1440
atccgtggtg agatcttctt cttcaaggac cggttcattt ggccgactgt gacgccacgt 1500
35 gacaagccca tggggcccct gctggtggcc acattctggc ctgagctccc ggaaaagatt 1560
gatgcggtat acgaggcccc acaggaggag aaggctgtgt tctttgcagg gaatgaatac 1620
tggatctact cagccagcac cctggagcga gggatcccca agccactgac cagcctggga 1680
ctgcccctg atgtccagcg agtggatgcc gcctttaact ggagcaaaaa caagaagaca 1740
tacatctttg ctggagacaa attctggaga tacaatgagg tgaagaagaa aatggatcct 1800
40 ggctttccca agctcatcgc agatgcctgg aatgccatcc ccgataacct ggatgccgtc 1860
gtggacctgc agggcggcgg tcacagctac ttcttcaagg gtgcctatta cctgaagctg 1920
gagaacccaa gtctgaagag cgtgaagttt ggaagcatca aatccgactg gctaggctgc 1980
tga 1983

45 <210> 108
<211> 1434
<212> DNA
<213> Homo sapiens

50 <300>
<302> MMP2
<310> XM006271

55 <300>
<302> MMP3
<310> XM006271

<400> 108
60 atgaagagtc ttccaatcct actgttgcgt tgcgtggcag tttgctcagc ctatccattg 60
gatggagctg caaggggtga ggacaccagc atgaaccttg ttcagaaata tctagaaaac 120
tactacgacc tcgaaaaaga tgtgaaacag tttgttagga gaaaggacag tggctcctgtt 180

	gttaaaaaaa	tccgagaaat	gcagaagttc	cttggattgg	aggtgacggg	gaagctggac	240
	tccgacactc	tggaggtgat	gcgcaagccc	aggtgtggag	ttcctgacgt	tggtcacttc	300
	agaacctttc	ctggcatccc	gaagtggagg	aaaacccacc	ttacatacag	gatttgtaat	360
	tatacaccag	atttgccaaa	agatgctggt	gattctgctg	ttgagaaagc	tctgaaagtc	420
5	tgggaagagg	tgactccact	cacattctcc	aggctgtatg	aaggagaggc	tgatataatg	480
	atctcttttg	cagtttagaga	acatggagac	ttttaccctt	ttgatggacc	tggaaatggt	540
	ttggcccatg	cctatgcccc	tggggccagg	attaatggag	atgcccaact	tgatgatgat	600
	gaacaatgga	caaaggatac	aacagggacc	aattttatttc	tcgttgctgc	tcatgaaatt	660
	ggccactccc	tgggtctctt	tcactcagcc	aacactgaag	ctttgatgta	cccactctat	720
10	cactcactca	cagacctgac	tcggttcgcg	ctgtctcaag	atgatataaa	tggcattcag	780
	tccctctatg	gacctcccc	tgactccctt	gagacccccc	tggtaaccac	ggaacctgtc	840
	cctccagaac	ctgggacgcc	agccaactgt	gatcctgctt	tgtcctttga	tgctgtcagc	900
	actctgaggg	gagaaatcct	gatcttttaa	gacaggcact	tttggcgcaa	atccctcagg	960
	aagcttgaac	ctgaattgca	tttgatctct	tcattttggc	catctcttcc	ttcaggcggtg	1020
15	gatgccgcat	atgaagttac	tagcaaggac	ctcgttttca	tttttaaagg	aaatcaattc	1080
	tggggccatca	gaggaaatga	ggtacgagct	ggatacccaa	gaggcatcca	caccctaggt	1140
	ttccctccaa	ccgtgaggaa	aatcgatgca	gccatttctg	ataaggaaaa	gaacaaaaca	1200
	tatttctttg	tagaggacaa	atactggaga	tttgatgaga	agagaaattc	catggagcca	1260
	ggctttccca	agcaaatagc	tgaagacttt	ccagggattg	actcaaagat	tgatgctggt	1320
20	tttgaagaat	ttgggttctt	ttatttcttt	actggatcct	cacagttaga	gtttgacca	1380
	aatgcaaaaga	aagtgcacaa	cactttgaag	agtaacagct	ggcttaattg	ttga	1434
	<210> 109						
25	<211> 1404						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
	<300>						
30	<302> MMP8						
	<310> NM002424						
	<400> 109						
	atgttctccc	tgaagacgct	tccattttctg	ctcttactcc	atgtgcagat	ttccaaggcc	60
35	tttcctgtat	cttctaaaga	gaaaaatata	aaaactgttc	aggactacct	ggaaaagtcc	120
	taccaattac	caagcaacca	gtatcagttc	acaaggaaga	atggcactaa	tgtgatcggt	180
	gaaaagctta	aagaaatgca	gcgatttttt	gggttgaatg	tgacggggaa	gccaaatgag	240
	gaaactctgg	acatgatgaa	aaagcctcgc	tgtggagtgc	ctgacagtgg	tggttttatg	300
	ttaacccacg	gaaaccccaa	gtgggaacgc	actaaactga	cctacaggat	tcgaaactat	360
40	acccacacag	tgtcagaggc	tgaggtagaa	agagctatca	aggatgcctt	tgaactctgg	420
	agtgttgcat	cacctctcat	cttcaccagg	atctcacagg	gagaggcaga	tatcaacatt	480
	gctttttacc	aaagagatca	cggtgacaat	tctccatttg	atggacccaa	tggaaatcctt	540
	gctcatgcct	ttcagccagg	ccaaggtatt	ggaggagatg	ctcattttga	tgccgaagaa	600
	acatggacca	acacctccgc	aaattacaac	ttgtttcttg	ttgctgctca	tgaatttggc	660
45	cattcttttg	ggctcgctca	ctcctctgac	cctgggtgct	tgatgtatcc	caactatgct	720
	ttcagggaag	ccagcaacta	ctcactccct	caagatgaca	tcgatggcat	tcaggccatc	780
	tatggacttt	caagcaaccc	tatccaacct	actggaccaa	gcacacccaa	accctgtgac	840
	cccagtttga	catttgatgc	tatcaccaca	ctccgtggag	aaatactttt	ctttaaagac	900
	aggtacttct	ggagaaggca	tcctcagcta	caaagagtgc	aaatgaattt	tatttctcta	960
50	ttctggccat	cccttccaac	tggtatacag	gctgcttatg	aagattttga	cagagacctc	1020
	attttctctat	ttaaaggcaa	ccaatactgg	gctctgagtg	gctatgatat	tctgcaagggt	1080
	tatcccaagg	atatatcaaa	ctatggcttc	cccagcagcg	tccaagcaat	tgacgcagct	1140
	gttttctaca	gaagtaaaac	atacttcttt	gtaaatgacc	aattctggag	atatgataac	1200
	caaagacaat	tcatggagcc	aggttatccc	aaaagcatat	caggtgcctt	tccaggaata	1260
55	gagagtaaag	ttgatgcagt	tttcagcaa	gaacatttct	tccatgtctt	cagtggacca	1320
	agatattacg	catttgatct	tattgctcag	agagttacca	gagttgcaag	aggcaataaa	1380
	tggcttaact	gtagatatgg	ctga				1404
60	<210> 110						
	<211> 2124						
	<212> DNA						

<213> Homo sapiens

<300>

<302> MMP9

5 <310> XM009491

<400> 110

	atgagcctct	ggcagccccct	ggtccttggtg	ctcctgggtgc	tgggctgctg	ctttgctgcc	60
	cccagacagc	gccagtcac	ccttggtgctc	ttccctggag	acctgagaac	caatctcacc	120
10	gacaggcagc	tggcagagga	atacctgtac	cgctatgggt	acactcgggt	ggcagagatg	180
	cgtggagagt	cgaaatctct	ggggcctgcg	ctgctgcttc	tccagaagca	actgtccctg	240
	cccagaccg	gtgagctgga	tagcgccacg	ctgaaggcca	tgcgaacccc	acggtgcggg	300
	gtcccagacc	tgggcagatt	ccaaaccttt	gagggcgacc	tcaagtggca	ccaccacaac	360
	atcacctatt	ggatccaaaa	ctactcgga	gaattgccgc	gggcggtgat	tgacgacgcc	420
15	tttggccgcg	ccttcgcact	gtggagcgcg	gtgacgcgcg	tcaccttcac	tcgctgttac	480
	agccgggacg	cagacatcgt	catccagttt	gggtgcgcgg	agcacggaga	cgggtatccc	540
	ttcgacggga	aggacgggct	cctggcacac	gcctttcctc	ctggcccccg	cattcagggg	600
	gacgccatt	tcgacgatga	cgagttgtgg	tccttgggca	agggcgctcg	ggttccaact	660
	cggttttgaa	acgcagatgg	cgcgccctgc	cacttccccct	tcattcttga	gggcgcgtcc	720
20	tactctgcct	gcaccaccga	cggctcgctcc	gacggcttgc	cctggtgcag	taccacggcc	780
	aactacgaca	ccgacgaccg	gtttggcttc	tgccccagcg	agagactcta	caccaggac	840
	ggcaatgctg	atgggaacc	ctgccagttt	ccattcatct	tccaaggcca	atcctactcc	900
	gcctgcacca	cggacggctg	ctccgacggc	taccgctggg	gcgccaccac	cgccaactac	960
	gaccgggaca	agctcttcgg	cttctgcccc	acccgagctg	actcgacggg	gatggggggc	1020
25	aactcggcgg	gggagctgtg	cgtcttcccc	ttcactttcc	tgggtaagga	gtactcgacc	1080
	tgtaccagcg	agggccgcgg	agatggggcg	ctctggtgcg	ctaccacctc	gaactttgac	1140
	agcgacaaga	agtggggctt	ctgcccggac	caaggataca	gtttgttcct	cgtggcggcg	1200
	catgagttcg	gccacgcgct	gggcttagat	cattcctcag	tgccggaggc	gctcatgtac	1260
	cctatgtacc	gcttcaactga	ggggcccccc	ttgcataagg	acgacgtgaa	tggcatccgg	1320
30	cacctctatg	gtcctcgccc	tgaacctgag	ccacggcctc	caaccaccac	cacaccgcag	1380
	cccacggctc	ccccgacggg	ctgccccacc	ggacccccca	ctgtccaccc	ctcagagcgc	1440
	cccacagctg	gccccacagg	tccccctca	gctggccccca	caggtcccc	cactgctggc	1500
	ccttctacgg	ccactactgt	gcctttgagt	ccggtggacg	atgcctgcaa	cgtgaacatc	1560
	ttcgacgcca	tcgaggagat	tgggaaccag	ctgtatttgt	tcaaggatgg	gaagtactgg	1620
35	cgattctctg	agggcagggg	gagccggccg	cagggccccct	tccttatcgc	cgacaagtgg	1680
	cccgcgctgc	cccgaagct	ggactcgggt	tttgaggagc	ggctctccaa	gaagcttttc	1740
	ttcttctctg	ggcgccagggt	gtgggtgtac	acaggcgctg	cgggtgctggg	cccaggcggt	1800
	ctggacaagg	tgggcctggg	agccgacgtg	gcccagggtga	ccggggccct	ccggagtggc	1860
	agggggaaga	tgctgctgtt	cagcggggcg	gcctctggga	ggttcgacgt	gaaggcgag	1920
40	atgggtggatc	cccggagcgc	cagcgaggtg	gaccggatgt	tccccggggt	gcctttggac	1980
	acgcacgacg	tcttccagta	ccgagagaaa	gcctatttct	gccaggaccg	cttctactgg	2040
	cgcgtgagtt	cccggagtga	gttgaaccag	gtggaccaag	tgggctacgt	gacctatgac	2100
	atcctgcagt	gccctgagga	ctag				2124

<210> 111

<211> 2019

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC alpha

<310> NM002737

<400> 111

	atggctgacg	ttttcccg	caacgactcc	acggcgctctc	aggacgtggc	caaccgcttc	60
	gcccgcgaaag	gggcgctgag	gcagaagaac	gtgcacgagg	tgaaggacca	caaattcatc	120
	gcgcgcttct	tcaagcagcc	cacctttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctgggggttt	180
	gggaaacaag	gcttccagtg	ccaagtttgc	tgttttgtgg	tccacaagag	gtgccatgaa	240
60	tttgttactt	tttcttgtcc	gggtgcggat	aagggacccg	acactgatga	ccccaggagc	300
	aagcacaagt	tcaaaatcca	cacttaacgga	agccccacct	tctgcgatca	ctgtgggtca	360
	ctgctctatg	gacttatcca	tcaagggatg	aaatgtgaca	cctgcgatat	gaacgttcac	420

	aagcaatgcg	tcataaatgt	ccccagcctc	tgcggaatgg	atcacactga	gaagagggggg	480
	cggattttacc	taaaggctga	ggttgctgat	gaaaagctcc	atgtcacagt	acgagatgca	540
	aaaaatctaa	tccctatgga	tccaaacggg	ctttcagatc	cttatgtgaa	gctgaaactt	600
5	attcctgatc	ccaagaatga	aagcaagcaa	aaaacccaaa	ccatccgctc	cacactaaat	660
	ccgcagtggg	atgagtcctt	tacattcaaa	ttgaaacctt	cagacaaaga	ccgacgactg	720
	tctgtagaaa	tctgggactg	ggatcgaaca	acaaggaatg	acttcatggg	atccctttcc	780
	tttggagttt	cggagctgat	gaagatgccg	gccagtggat	ggtacaagtt	gcttaaccaa	840
	gaagaagggtg	agtactacaa	cgtaccatt	ccggaagggg	acgaggaagg	aaacatggaa	900
	ctcaggcaga	aattcgagaa	agccaaactt	ggccctgctg	gcaacaaagt	catcagttcc	960
10	tctgaagaca	ggaaacaacc	ttccaacaac	cttgaccgag	tgaaactcac	ggacttcaat	1020
	ttcctcatgg	tgttgggaaa	ggggagtttt	ggaaagggtga	tgcttgccga	caggaagggc	1080
	acagaagaac	tgtatgcaat	caaaatcctg	aagaaggatg	tggtgattca	ggatgatgac	1140
	gtggagtgcg	ccatggtaga	aaagcgagtc	ttggccctgc	ttgacaaacc	ccggttcttg	1200
	acgcagctgc	actcctgctt	ccagacagtg	gatcggctgt	acttcgtcat	ggaatatgtc	1260
15	aacgggtggg	acctcatgta	ccacattcag	caagtaggaa	aatttaagga	accacaagca	1320
	gtatttctatg	cggcagagat	ttccatcgga	ttgttctttc	ttcataaaaag	aggaatcatt	1380
	tatagggatc	tgaagttaga	taacgtcatg	ttggattcag	aaggacatat	caaaattgct	1440
	gactttggga	tgtgcaagga	acacatgatg	gatggagtca	cgaccaggac	cttctgtggg	1500
	actccagatt	atatcgcccc	agagataatc	gcttatcagc	cgtatggaaa	atctgtggac	1560
20	tggtgggcct	atggcgtcct	gttgtatgaa	atgcttgccg	ggcagcctcc	atctgtgggt	1620
	gaagatgaag	acgagctatt	tcagtctatc	atggagcaca	acgtttccta	tccaaaatcc	1680
	ttgtccaagg	aggctgtttc	tatctgcaaa	ggactgatga	ccaaacaccc	agccaagcgg	1740
	ctgggctgtg	ggcctgaggg	ggagagggac	gtgagagagc	atgccttctt	ccggaggatc	1800
	gactgggaaa	aactggagaa	cagggagatc	cagccaccat	tcaagcccaa	agtgtgtggc	1860
25	aaaggagcag	agaactttga	caagttcttc	acacgaggac	agcccgtctt	aacaccacct	1920
	gatcagctgg	ttattgctaa	catagaccag	tctgattttt	aagggttctc	gtatgtcaac	1980
	ccccagtttg	tgcaccccat	cttacagagt	gcagtatga			2019
30	<210> 112						
	<211> 2022						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
35	<300>						
	<302> PKC beta						
	<310> X07109						
	<400> 112						
40	atggctgacc	cggctgcggg	gccgcgcgcg	agcgagggcg	aggagagcac	cgtgcgcttc	60
	gcccgcgaaag	gcgcctccg	gcagaagaac	gtgcatgagg	tcaagaacca	caaattcacc	120
	gcccgccttct	tcaagcagcc	caccttctgc	agccactgca	ccgacttcat	ctggggcttc	180
	gggaagcagg	gattccagtg	ccaagtttgc	tgtcttcttg	tgacaaagcg	gtgccatgaa	240
	tttgtcacat	tctcctgccc	tggcctgcag	aagggccag	cctccgatga	cccccgagc	300
45	aaacacaagt	ttaagatcca	cacgtactcc	agccccacgt	tttgtgacca	ctgtgggtca	360
	ctgctgtatg	gactcatcca	ccaggggatg	aaatgtgaca	cctgcatgat	gaatgtgcac	420
	aagcgctgcg	tgatgaatgt	tcccagcctg	tgtggcacgg	accacacgga	gcgcgcgccc	480
	cgcattctaca	tccaggccca	catcgacagg	gacgtcctca	ttgtcctcgt	aagagatgct	540
	aaaaaccttg	tacctatgga	ccccaatggc	ctgtcagatc	cctacgtaaa	actgaaactg	600
50	attcccgatc	ccaaaagtga	gcgcaaacag	aagaccacaa	ccatcaaatg	ctccctcaac	660
	cctgagtggg	atgagacatt	tagatttcag	ctgaaagaat	cggacaaaga	cagaagactg	720
	tcagtagaga	tttgggattg	ggatttgacc	agcaggaatg	acttcatggg	atctttgtcc	780
	tttgggattt	ctgaacttca	gaaggccagt	gttgatggct	ggtttaagtt	actgagccag	840
	gaggaaggcg	agtacttcaa	tgtgcctgtg	ccaccagaag	gaagtgaggc	caatgaagaa	900
55	ctgcggcaga	aatttgagag	ggccaagatc	agtcagggaa	ccaaggtccc	ggaagaaaaa	960
	acgaccaaca	ctgtctccaa	atttgacaac	aatggcaaca	gagaccggat	gaaactgacc	1020
	gatttttaact	tcctaattgg	gctggggaaa	ggcagctttg	gcaagggtcat	gcttttcagaa	1080
	cgaaaaggca	cagatgagct	ctatgctgtg	aagatcctga	agaaggacgt	tgtgatccaa	1140
	gatgatgacg	tggagtgcac	tatggtggag	aagcgggtgt	tggccctgcc	tgggaagccg	1200
60	cccttcctga	cccagctcca	ctcctgcttc	cagaccattg	accgcctgta	ctttgtgatg	1260
	gagtacgtga	atgggggcga	cctcatgtat	cacatccagc	aagtcggccg	gttcaaggag	1320
	ccccatgctg	tatttttacgc	tgcagaaatt	gccatcggtc	tggtcttctt	acagagtaag	1380

5 ggcattcattt accgtgacct aaaacttgac aacgtgatgc tcgattctga gggacacatc 1440
 aagattgccg attttggcat gtgtaaggaa aacatctggg atgggggtgac aaccaagaca 1500
 ttctgtggca ctccagacta catcgcccc gagataattg cttatcagcc ctatgggaag 1560
 tccgtggatt ggtgggcatt tggagtcttg ctgtatgaaa tgttggctgg gcaggcacc 1620
 tttgaagggg aggatgaaga tgaactcttc caatccatca tggaacacaa cgtagcctat 1680
 cccaagtcta tgtccaagga agctgtggcc atctgcaaag ggctgatgac caaacaccca 1740
 ggcaaacgtc tgggttgtgg acctgaaggc gaacgtgata tcaaagagca tgcatttttc 1800
 cggatatattg attgggagaa acctgaacgc aaagagatcc agccccctta taagccaaaa 1860
 gcttgtgggc gaaatgctga aaacttcgac cgatttttca cccgccatcc accagtccta 1920
 10 acacctcccg accaggaagt catcaggaat attgaccaat cagaattcga aggattttcc 1980
 tttgttaact ctgaattttt aaaacccgaa gtcaagagct aa 2022

<210> 113
 15 <211> 2031
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<300>
 20 <302> PKC delta
 <310> NM006254

<400> 113
 25 atggcgccgt tcctgcgcat cgccttcaac tcctatgagc tgggctccct gcaggccgag 60
 gacgaggcga accagccctt ctgtgccgtg aagatgaagg aggcgctcag cacagagcgt 120
 gggaaaaacac tgggtgcagaa gaagccgacc atgtatcctg agtggaagtc gacgttcgat 180
 gcccacatct atgaggggag cgctcatccag attgtgctaa tgcgggcagc agaggagcca 240
 gtgtctgagg tgaccgtggg tgtgtcgggtg ctggccgagc gctgcaagaa gaacaatggc 300
 aaggctgagt tctggctgga cctgcagcct caggccaagg tgttgatgtc tgttcagtat 360
 30 ttcctggagg acgtggattg caaacaatct atgcgcagtg aggacgaggc caagttccca 420
 acgatgaacc gccgcggagc catcaaacag gccaaaatcc actacatcaa gaaccatgag 480
 tttatcgcca ccttccttgg gcaacccacc ttctgttctg tgtgcaaaga ctttgtctgg 540
 ggctcaaca agcaaggcta caaatgcagg caatgtaacg ctgccatcca caagaaatgc 600
 atcgacaaga tcacggcag atgcaactgg accgcggcca acagccggga cactatattc 660
 35 cagaaagaac gcttcaacat cgacatgccg caccgcttca aggttcacaa ctacatgagc 720
 cccaccttct gtgaccactg cggcagcctg ctctggggac tgggtgaagca gggattaaag 780
 tgtgaagact gcggcatgaa tgtgcaccat aaatgccggg agaaggtggc caacctctgc 840
 ggcatacaac agaagctttt ggctgaggcc ttgaaccaag tcacccagag agcctcccg 900
 agatcagact cagectcttc agagcctgtt gggatatatc agggtttcga gaagaagacc 960
 40 ggagttgctg gggaggacat gcaagacaac agtgggacct acggcaagat ctgggagggc 1020
 agcagcaagt gcaacatcaa caacttcac ttccacaagg tcttgggcaa aggcagcttc 1080
 gggaaaggtgc tgcttgagaa gctgaagggg agaggagagt actctgccat caaggccctc 1140
 aagaaggatg tggctctgat cgacgacgac gtggagtgca ccatggttga gaagcgggtg 1200
 ctgacacttg ccgcagagaa tccctttctc acccacctca tctgcacctt ccagaccaag 1260
 45 gaccacctgt tctttgtgat ggagttcctc aacggggggg acctgatgta ccacatccag 1320
 gacaaaggcc gctttgaact ctaccgtgcc acgttttatg ccgctgagat aatgtgtgga 1380
 ctgcagtttc tacacagcaa gggcatcatt tacagggacc tcaaactgga caatgtgctg 1440
 ttggaccggg atggccacat caagattggc gactttggga tgtgcaaaga gaacatatte 1500
 ggggagagcc gggccagcac ctcttgcgcc acccttgact atatcgcccc tgagatccta 1560
 50 cagggcctga agtacacatt ctctgtggac tgggtgtctt tcggggtcct tctgtacgag 1620
 atgctcattg gccagtcctc ctcccatggg gatgatgagg atgaactctt cgagtcctatc 1680
 cgtgtggaca cgccacatta tccccgctgg atcaccaagg agtccaagga catcctggag 1740
 aagctctttg aaagggaacc aaccaagagg ctgggaatga cgggaaacat caaaatccac 1800
 cccttcttca agaccataaa ctggactctg ctggaaaagc ggaggttggg gccacccttc 1860
 55 agggccaaag tgaagtcacc cagagactac agtaactttg accaggagtt cctgaacgag 1920
 aaggcgcgcc tctcctacag cgacaagaac ctcatcgact ccatggacca gtctgcattc 1980
 gctggcctct cctttgtgaa ccccaaatcc gagcacctcc tggaagattg a 2031

60 <210> 114
 <211> 2049
 <212> DNA

<213> Homo sapiens

<300>

<302> PKC eta

5 <310> NM006255

<400> 114

```

atgtcgtctg gcaccatgaa gttcaatggc tatttgaggg tccgcatcgg tgaggcagtg 60
ggggtgcagc ccacccgctg gtccctgcgc cactcgctct tcaagaaggg ccaccagctg 120
10 ctggacccct atctgacggg gagcgtggac caggtgcgcg tgggccagac cagcaccaag 180
cagaagacca acaaaccac gtacaacgag gagttttgcg ctaacgtcac cgacggcggc 240
cacctcgagt tggcctgtct ccacgagacc cccctgggct acgacttcgt ggccaactgc 300
accctgcagt tccaggagct cgtcggcacg accggcgctt cggacacctt cgaggggttg 360
gtggatctcg agccagaggg gaaagtattt gtggtaataa cccttaccgg gaggtttact 420
15 gaagctactc tccagagaga ccggatcttc aaacatttta ccaggaagcg ccaaagggtt 480
atgctgaagg gagtccacca gatcaatgga cacaagttca tggccacgta tctgaggcag 540
cccacctact gctctcactg cagggagttt atctggggag tgtttgggaa acagggttat 600
cagtgccaa ggtgcacctg tgtcgtccat aaacgctgcc atcatcta atgttacagcc 660
tgtacttgcc aaaacaatat taacaaagt gattcaaaaga ttgcagaaca gaggttcggg 720
20 atcaacatcc cacacaagtt cagcatccac aactacaaag tgccaacatt ctgcgatcac 780
tgtggctcac tgctctgggg aataatgcga caggacttc agtgtaaaat atgtaaaatg 840
aatgtgcata ttcgatgtca agcgaacgtg ccccttaact gtggggtaaa tgcggtggaa 900
cttgccaaga ccctggcagg gatgggtctc caaccgggaa atatttctcc aacctcgaaa 960
ctcgtttcca gatcgacct aagacgacag ggaaaggaga gcagcaaaga aggaaatggg 1020
25 attggggtta attcttccaa ccgacttggt atcgacaact ttgagttcat ccgagtgttg 1080
gggaaggggg gttttgggaa ggtgatgctt gcaagagtaa aagaaacagg agacctctat 1140
gctgtgaagg tgctgaagaa ggacgtgatt ctgctggatg atgatgtgga atgcaccatg 1200
accgagaaaa ggatcctgtc tctggccgc aatcacccct tcctcactca gttgttctgc 1260
tgctttcaga ccccgatcg tctgtttttt gtgatggagt ttgtgaatgg gggtgacttg 1320
30 atgttccaca ttcagaagtc tctcgttttt gatgaagcac gagctcgctt ctatgctgca 1380
gaaatcattt cggctctcat gttcctccat gataaaggaa tcacttatag agatctgaaa 1440
ctggacaatg tcctgtttgga ccacgagggt cactgtaaac tggcagactt cggaatgtgc 1500
aaggaggggg tttgcaatgg tgtcaccacg gccacattct gtggcacgcc agactatata 1560
gctccagaga tcctccagga aatgctgtac gggcctgcag tagactgggt ggcaatgggc 1620
35 gtgttgctct atgagatgct ctgtggtcac gcgccttttg aggcagagaa tgaagatgac 1680
ctctttgagg ccatactgaa tgatgaggtg gtctacccta cctggctcca tgaagatgcc 1740
acagggatcc taaaatcttt catgaccaag aacccacca tgcgcttggg cagcctgact 1800
cagggaggcg agcacgccat cttgagacat ccttttttta aggaaatcga atgggcccag 1860
ctgaaccatc gccaaataga accgcctttc agacccagaa agaagatgtc 1920
40 agtaattttg accctgactt cataaaggaa gagccagttt taactccaat tgatgaggga 1980
catcttccaa tgattaacca ggatgagttt agaaactttt cctatgtgtc tccagaattg 2040
caaccatag 2049

```

45 <210> 115

<211> 948

<212> DNA

<213> Homo sapiens

50 <300>

<302> PKC epsilon

<310> XM002370

<400> 115

```

atgttggcag aactcaaggg caaagatgaa gtatatgctg tgaaggtctt aaagaaggac 60
gtcatccttc aggatgatga cgtggactgc acaatgacag agaagaggat tttggctctg 120
gcacggaaac acccgtaoct taocaaactc tactgtctgt tccagaccaa ggaccgcctc 180
tttttcgtca tggaaatatg aaatggtgga gacctcatgt ttcagattca gcgctccga 240
aaattcgacg agcctcgttc acggttctat gctgcagagg tcacatcggc cctcatgttc 300
60 ctccaccagc atggagtc atacagggat ttgaaactgg acaacatcct tctggatgca 360
gaaggtcact gcaagctggc tgacttcggg atgtgcaagg aagggtattc gaatggtgtg 420
acgaccacca cgttctgtgg gactcctgac tacatagctc ctgagatcct gcaggagtgt 480

```

gagtatggcc cctccgtgga ctggtggggcc ctggggggtgc tgatgtacga gatgatggct 540
 ggacagcctc cctttgagggc cgacaatgag gacgacctat ttgagtccat cctccatgac 600
 gacgtgctgt acccagtcgt gctcagcaag gaggctgtca gcatcttgaa agctttcatg 660
 5 acgaagaatc cccacaagcg cctgggctgt gtggcatcgc agaattggcga ggacgccatc 720
 aagcagcacc cattcttcaa agagattgac tgggtgctcc tggagcagaa gaagatcaag 780
 ccacccttca aaccacgcat taaaacccaaa agagacgtca ataattttga ccaagacttt 840
 acccggaag agccggtact cacccttggtg gacgaagcaa ttgtaaagca gatcaaccag 900
 gaggaattca aaggtttctc ctactttggt gaagacctga tgcctga 948

10 <210> 116
 <211> 1764
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

15 <300>
 <302> PKC iota
 <310> NM002740

20 <400> 116
 atgtcccaca cggtcgcagg cggcggcagc ggggaccatt cccaccaggt ccgggtgaaa 60
 gcctactacc gcggggatat catgataaca ctttttgaac cttccatctc ctttgagggc 120
 ctttgcaatg aggttcgaga catgtgttct tttgacaacg aacagctctt caccatgaaa 180
 25 tggatagatg aggaaggaga cccgtgtaca gtatcatctc agttggagtt agaagaagcc 240
 tttagacttt atgagctaaa caaggattct gaactcttga ttcattgtgt cccttgtgta 300
 ccagaacgtc ctgggatgcc ttgtccagga gaagataaat ccatctaccg tagagggtgca 360
 cgccgctgga gaaagcttta ttgtgccaat ggccacactt tccaagccaa gcgtttcaac 420
 aggcgtgctc actgtgccat ctgcacagac cgaatatggg gacttggacg ccaaggatat 480
 aagtgcata actgcaaaact cttggttcat aagaagtgcc ataaactcgt cacaattgaa 540
 30 tgtgggcggc attctttgcc acaggaacca gtgatgccc tggatcagtc atccatgcat 600
 tctgaccatg cacagacagt aattccatat aatccttcaa gtcattgagag tttggatcaa 660
 gttggtgaag aaaaagaggc aatgaacacc agggaaagtg gcaaagcttc atccagtcta 720
 ggtcttcagg attttgatth agatcggtatt tatgcaatga aagttgtgaa aaaagagctt 840
 35 ttggttcgat taaaaaaaaac agatcggtatt tatgcaatga aagttgtgaa aaaagagctt 840
 gttaatgatg atgaggatat tgattgggta cagacagaga agcatgtgtt tgagcaggca 900
 tccaatcatc ctttccttgt tgggctgcat tcttgctttc agacagaaaag cagattgttc 960
 tttgttatag agtatgtaaa tggaggagac ctaattgtttc atatgcagcg acaaagaaaa 1020
 cttcctgaag aacatgccag attttactct gcagaaatca gtctagcatt aaattatctt 1080
 catgagcgag ggataattta tagagatttg aaactggaca atgtattact ggactctgaa 1140
 40 ggccacatta aactcactga ctacggcatg tgtaagggaag gattacggcc aggagataca 1200
 accagcactt tctgtggtac tctaattac attgctcctg aaattttaag aggagaagat 1260
 tatggtttca gtgttgactg gtgggctctt ggagtgtcga tgtttgagat gatggcagga 1320
 aggtctccat ttgatattgt tgggagctcc gataaccctg accagaacac agaggattat 1380
 ctcttccaag ttatttttga aaaacaaatt cgcataccac gttctctgtc tgtaaaagct 1440
 45 gcaagtgttc tgaagagttt tottaataag gaccctaagg aacgattggg ttgtcatcct 1500
 caaacaggat ttgctgatat tcagggacac ccgttcttcc gaaatgttga ttgggatatg 1560
 atggagcaaa aacagggtgt acctcccttt aaaccaaata tttctgggga atttggtttg 1620
 gacaactttg attctcagtt tactaatgaa cctgtccagc tcactccaga tgacgatgac 1680
 attgtgagga agattgatca gtctgaattt gaagggtttt agtatatcaa tcctcttttg 1740
 50 atgtctgcag aagaatgtgt ctga 1764

55 <210> 117
 <211> 2451
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

60 <300>
 <302> PKC mu
 <310> XM007234

<400> 117

```

5   atgtatgata agatcctgct ttttcgccat gaccctacct ctgaaaacat ccttcagctg 60
    gtgaaagcgg ccagtgatat ccaggaaggg gatccttattg aagtgggtctt gtcagcttcc 120
    gccacctttg aagactttca gattcgtccc cagcgtctctt ttgttcattc atacagagct 180
    ccagctttct gtgatcactg tggagaaatg ctgtgggggc tggtagctca aggtcttaaa 240
    tgtgaagggg gtggtctgaa ttaccataag agatgtgcat ttaaaatacc caacaattgc 300
    agcgggtgtga ggcggagaag gctctcaaac gtttccctca ctgggggtcag caccatccgc 360
    acatcatctg ctgaactctc tacaagtgcc cctgatgagc cccttctgca aaaatcacca 420
    tcagagtcgt ttattgggtc agagaagagg tcaaattctc aatcatacat tggacgacca 480
    attcaccttg acaagatttt gatgtctaaa gttaaagtgc cgcacacatt tgtcatccac 540
10  tcctacaccc ggcccacagt gtgccagtac tgcaagaagc ttctgaaggg gcttttcagg 600
    cagggccttg agtgcaaga ttgcagattc aactgccata aacgttgtgc accgaaagta 660
    ccaacaact gccttggcga agtgaccatt aatggagatt tgcttagccc tggggcagag 720
    tctgatgtgg tcatggaaga agggagtgat gacaatgata gtgaaaggaa cagtgggctc 780
    atggatgata tggagaagag aatggtccaa gatgcagaga tggcaatggc agagtgccag 840
15  aacgacagtg gcgagatgca agatccagac ccagaccacg aggacgcaa cagaaccatt 900
    agtccatcaa caagcaacaa tatcccactc atgagggtag tgcagtctgt caaacacacg 960
    aagaggaaaa gcagcacagt catgaaagaa ggatggatgg tccactacac cagcaaggac 1020
    acgctgcgga aacggcacta ttggagattg gatagcaaat gtattaccct ctttcagaat 1080
    gacacaggaa gcaggtacta caaggaaatt cctttatctg aaattttgtc tctggaacca 1140
20  gtaaaaactt cagctttaat tcctaattggg gccaatctc attgtttcga aatcactacg 1200
    gcaaatgtat tctattatgt gggagaaaaat gtggtcaatc cttccagccc atccacaaat 1260
    aacagtgctt caccagtggt cgttgggtgca gatgtggcca ggatgtggga gatagccatc 1320
    cagcatgccc ttatgcccgt cattcccaag ggctcctccg tgggtacagg aaccaacttg 1380
    cacagagata tctctgtgag tatttcagta tcaaattgcc agattcaaga aaatgtggac 1440
25  atcagcacag tatatcagat ttttcctgat gaagtactgg gttctggaca gtttggaatt 1500
    gtttatggag gaaaacatcg taaaacagga agagatgtag ctattaaaaat cattgacaaa 1560
    ttacgatttc caacaaaaca agaaagccag cttcgtaatg aggttgcaat tctacagaac 1620
    cttcatcacc ctggtgttgt aaatttgag tgtatgtttg agacgcctga aagagtgttt 1680
    gttgttatgg aaaaactcca tggagacatg ctggaaatga tcttgtcaag tgaaaagggc 1740
30  aggttgccag agcacataac gaagttttta attactcaga tactcgtggc tttgcggcac 1800
    cttcatttta aaaatatcgt tcaactgtgac ctcaaaccag aaaatgtgtt gctagcctca 1860
    gctgatcctt ttctcagggt gaaactttgt gatgttggtt ttgcccggat cattggagag 1920
    aagtcttttc ggaggtcagt ggtgggtacc ccgcttacc tggctcctga ggtcctaagg 1980
    aacaagggct acaatcgctc tctagacatg tggctctgtg gggcatcat ctatgttaagc 2040
35  ctaagcggca cattcccat taatgaagat gaagacatac acgaccaa atcagaatgca 2100
    gctttcatgt atccaccaa tccctggaag gaaatatctc atgaagccat tgatcttatc 2160
    aacaatttgc tgcaagtaaa aatgagaaag cgctacagtg tggataagac cttgagccac 2220
    ccttggctac aggcactatc gacctgggta gatttgcgag agctggaatg caaaatcggg 2280
    gagcgctaca taccctatga aagtgtgag ctgaggtggg agaagtatgc agcgagcag 2340
40  gggctgcagt accccacaca cctgatcaat ccaagtgcga gccacagtga cactcctgag 2400
    actgaagaaa cagaaatgaa agccctcggt gagcgtgtca gcatcctatg a 2451

```

```

45  <210> 118
    <211> 2673
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens

```

```

50  <300>
    <302> PKC nu
    <310> NM005813

```

```

55  <400> 118
    atgtctgcaa ataattcccc tccatcagcc cagaagtctg tattaccac agctattcct 60
    gctgtgcttc cagctgcttc tccgtgttca agtcctaaga cgggactctc tgcccgaact 120
    tctaattgaa gcttcagtgc accatcactc accaactcca gaggctcagt gcatacagtt 180
    tcatctctac tgcaaatggg cctcacacgg gagagtgtta ccattgaagc ccaggaactg 240
    tctttatctg ctgtcaagga tcttgtgtgc tccatagttt atcaaaagt tccagagtgt 300
    ggattctttg gcatgtatga caaaattctt ctctttcgcc atgacatgaa ctcaaaaaac 360
60  attttgcagc tgattacctc agcagatgaa atacatgaag gagacctagt ggaagtgggt 420
    ctttcagctt tagccacagt agaagacttc cagattcgtc cacatactct ctatgtacat 480
    tcttacaaag ctctacttt ctgtgattac tgtggtgaga tgctgtgggg attggtacgt 540

```

	caaggactga	aatgtgaagg	ctgtggatta	aattaccata	aacgatgtgc	cttcaagatt	600
	ccaaataact	gtagtggagt	aagaaagaga	cgtctgtcaa	atgtatcttt	accaggaccc	660
	ggcctctcag	ttccaagacc	cctacagcct	gaatatgtag	cccttcccag	tgaagagtca	720
	catgtccacc	aggaaccaag	taagagaatt	ccttcttggg	gtggctgccc	aatctggatg	780
5	gaaaagatgg	taatgtgcag	agtgaaggtt	ccacacacat	ttgctgttca	ctcttacacc	840
	cgtcccacga	tatgtcagta	ctgcaagcgg	ttactgaaag	gcctctttcg	ccaaggaatg	900
	cagtgtaaag	attgcaaat	caactgccat	aaacgctgtg	catcaaaagt	accaagagac	960
	tgccttggag	aggttacttt	caatggagaa	ccttccagtc	tgggaacaga	tacagatata	1020
	ccaatggata	ttgacaataa	tgacataaat	agtgatagta	gtcgggggtt	ggatgacaca	1080
10	gaagagccat	ccccccaga	agataagatg	ttcttcttgg	atccatctga	tctcgatgtg	1140
	gaaagagatg	aagaagccgt	taaaacaatc	agtcacatca	caagcaataa	tattccgcta	1200
	atgaggggtt	tacaatccat	caagcacaca	aagaggaaga	gcagcacaat	ggtgaaggaa	1260
	gggtggatgg	tccattacac	cagcagggat	aacctgagaa	agaggcatta	ttggagactt	1320
	gacagcaaat	gtctaacatt	atttcagaat	gaatctggat	caaagtatta	taaggaaatt	1380
15	ccactttcag	aaattctccg	catatcttca	ccacagagatt	tcacaaacat	ttcacaaggc	1440
	agcaatccac	actgttttga	aatcattact	gatactatgg	tatacttcgt	tgggtgagaac	1500
	aatggggaca	gctctcataa	tcctgttctt	gctgccactg	gagttggact	tgatgtagca	1560
	cagagctggg	aaaaagcaat	tcgccaagcc	ctcatgcctg	ttactcctca	agcaagtgtt	1620
	tgcacttctc	cagggcaagg	gaaagatcac	aaagatttgt	ctacaagtat	ctctgtatct	1680
20	aattgtcaga	ttcaggagaa	tgtggatata	agtactgttt	accagatctt	tgcagatgag	1740
	gtgcttgggt	caggccagtt	tggcatcggt	tatggaggaa	aacatagaaa	gactgggagg	1800
	gatgtggcta	ttaaagtaat	tgataagatg	agattcccca	caaaacaaga	aagtcaactc	1860
	cgtaatgaag	tggctatatt	acagaatttg	caccatcctg	ggattgtaaa	cctggaatgt	1920
	atgtttgaaa	ccccagaaag	agtctttgta	gtaatggaaa	agctgcatgg	agatatgttg	1980
25	gaaatgattc	tatccagtga	gaaaagtctg	cttcagaaac	gaattactaa	attcatgggtc	2040
	acacagatac	ttgttgcttt	gaggaatctg	cattttaaga	atattgtgca	ctgtgattta	2100
	aagccagaaa	atgtgtctgt	tgcatcagca	gagccatttc	ctcaggtgaa	gctgtgtgac	2160
	tttggatttg	cacgcacat	tggtgaaaag	tcattcagga	gatctgtggg	aggaactcca	2220
	gcatacttag	cccctgaagt	tctccggagc	aaagggtaca	accgttccct	agatatgtgg	2280
30	tcagtgaggag	ttatcatcta	tgtgagcctc	agtggcacat	ttccttttaa	tgaggatgaa	2340
	gatataaatg	accaaattcca	aaatgctgca	tttatgtacc	caccaaattcc	atggagagaa	2400
	atttctgggt	aagcaattga	tctgataaac	aatctgcttc	aagtgaagat	gagaaaacgt	2460
	tacagtgttg	acaaatctct	tagtcatccc	tggtcacagg	actatcagac	ttggccttgac	2520
	cttagagaat	ttgaaactcg	cattggagaa	cgttacatta	cacatgaaag	tgatgatgct	2580
35	cgctgggaaa	tacatgcata	cacacataac	cttgtatacc	caaagcactt	cattatggct	2640
	cctaattccag	atgatattgga	agaagatcct	ttaa			2673
	<210>	119					
40	<211>	2121					
	<212>	DNA					
	<213>	Homo sapiens					
	<300>						
45	<302>	PKC tau					
	<310>	NM006257					
	<400>	119					
50	atgtogccat	ttcttcggat	tggcttgtcc	aactttgact	gcgggtcctg	ccagtcttgt	60
	cagggcgagg	ctgttaaccc	ttactgtgct	gtgctcgta	aagagtatgt	cgaatcagag	120
	aacgggcaga	tgtatatcca	gaaaaagcct	accatgtacc	caccctggga	cagcactttt	180
	gatgcccata	tcaacaaggg	aagagtcatt	cagatcattg	tgaaaggcaa	aaacgtggac	240
	ctcatctctg	aaaccaccgt	ggagctctac	tcgctggctg	agaggtgcag	gaagaacaac	300
	gggaagacag	aaatatgggt	agagctgaaa	cctcaaggcc	gaatgcta	gaatgcaaga	360
55	tactttcttg	aaatgagtga	cacaaggac	atgaatgaat	ttgagacgga	aggcttctt	420
	gcttttgcac	agcgcgggg	tgccatcaag	caggcaagg	tccaccacgt	caagtgccac	480
	gagttcactg	ccaccttctt	cccacagccc	acatttttgt	ctgtctgcca	cgagtttgtc	540
	tggggcctga	acaaacaggg	ctaccagtgc	cgacaatgca	atgcagcaat	tcacaagaag	600
	tgtattgata	aagttatagc	aaagtgcaca	ggatcagcta	tcaatagccg	agaaaccatg	660
60	ttccacaagg	agagattcaa	aattgacatg	ccacacagat	ttaaagtcta	caattacaag	720
	agcccgacct	tctgtgaaca	ctgtgggacc	ctgctgtggg	gactggcacg	gcaaggactc	780
	aagtgatgat	catgtggcat	gaatgtgcat	catagatgcc	agacaaagg	ggccaacctt	840

	tgtggcataa	accagaagct	aatggctgaa	gcgctggcca	tgattgagag	cactcaacag	900
	gctcgctgct	taagagatac	tgaacagatc	ttcagagaag	gtccgggtga	aattgggtctc	960
	ccatgctcca	tcaaaaatga	agcaaggccg	ccatgtttac	cgacaccggg	aaaaagagag	1020
	cctcagggca	tttcctggga	gtctccgttg	gatgaggtgg	ataaaatgtg	ccatcttcca	1080
5	gaacctgaac	tgaacaaaga	aagaccatct	ctgcagatta	aactaaaaat	tgaggatttt	1140
	atcttgacac	aaatgtttgg	gaaaggaagt	tttggcaagg	tcttcctggc	agaattcaag	1200
	aaaaccaatc	aatTTTTtgc	aataaaggcc	ttaaagaaa	atgtgggtctt	gatggacgat	1260
	gatgttgagt	gcacgatgg	agagaagaga	gttcttttct	tggcctggga	gcacccgttt	1320
	ctgacgcaca	tgtttttgtac	attccagacc	aaggaaaacc	tcttttttgt	gatggagtac	1380
10	ctcaacggag	gggacttaat	gtaccacatc	caaagctgcc	acaagttcga	cctttccaga	1440
	gcgacgtttt	atgctgctga	aatcattctt	ggtctgcagt	tccttcattc	caaaggaata	1500
	gtctacaggg	acctgaagct	agataacatc	ctgttagaca	aagatggaca	tatcaagatc	1560
	gcggattttt	gaatgtgcaa	ggagaacatg	ttaggagatg	ccaagacgaa	taccttctgt	1620
	gggacacctg	actacatcgc	cccagagatc	ttgctgggtc	agaaatacaa	ccactctgtg	1680
15	gactgggtgg	ccttcggggg	tctcctttat	gaaatgctga	ttggtcagtc	gcctttccac	1740
	gggcaggatg	aggaggagct	cttcactctc	atccgcatgg	acaatccctt	ttacccacgg	1800
	tggctggaga	aggaagcaaa	ggaccttctg	gtgaagctct	tcgtgcgaga	acctgagaag	1860
	aggctgggcg	tgaggggaga	catccgccag	caccctttgt	ttcgggagat	caactgggag	1920
	gaacttgaac	ggaaggagat	tgacccaccg	ttccggccga	aagtgaatc	accatttgac	1980
20	tgacgcaatt	tcgacaaaga	attcttaaac	gagaagcccc	ggctgtcatt	tgccgacaga	2040
	gcactgatca	acagcatgga	ccagaatatg	ttcaggaact	tttcttcat	gaaccccggg	2100
	atggagcggc	tgatatcctg	a				2121
25	<210> 120						
	<211> 1779						
	<212> DNA						
	<213> Homo sapiens						
30	<300>						
	<302> PKC zeta						
	<310> NM2744						
	<400> 120						
35	atgcccagca	ggaccgaccc	caagatggaa	gggagcggcg	gccgcgtccg	cctcaaggcg	60
	cattacgggg	gggacatctt	catcaccagc	gtggacgccg	ccacgacctt	cgaggagctc	120
	tgtgaggaag	tgagagacat	gtgtcgtctg	caccagcagc	acccgctcac	cctcaagtgg	180
	gtggacagcg	aaggtgaccc	ttgcacgggtg	tcctcccaga	tggagctgga	agaggctttc	240
	cgcctggccc	gtcagtgca	ggatgaaggc	ctcatcattc	atgttttccc	gagcaccctc	300
40	gagcagcctg	gcctgccaat	tcggggagaa	gacaaatcta	tctaccgccc	gggagccaga	360
	agatggagga	agctgtaccg	tgccaacggc	cacctcttcc	aagccaagcg	ctttaacagg	420
	agagcgtact	gcggtcagtg	cagcgagagg	atatggggcc	tcgcgaggca	aggctacagg	480
	tgcatcaact	gcaaactgct	ggtccataag	cgctgccacg	gcctcgtccc	gctgacctgc	540
	aggaagcata	tggattctgt	catgccttcc	caagagcctc	cagtagacga	caagaacgag	600
45	gacgccgacc	ttccttccga	ggagacagat	ggaattgctt	acatttcttc	atcccgaag	660
	catgacagca	ttaaagacga	ctcggaggac	cttaagccag	ttatcgatgg	gatggatgga	720
	atcaaaatct	ctcaggggct	tgggctgcag	gactttgacc	taatcagagt	catcggggcg	780
	gggagctacg	ccaaggttct	cctggtgcgg	ttgaagaaga	atgaccaa	ttacgccatg	840
	aaagtgggtg	agaaagagct	ggtgcatgat	gacgaggata	ttgactgggt	acagacagag	900
50	aagcacgtgt	ttgagcagcg	atccagcaac	cccttctctg	tcggattaca	ctctgtcttc	960
	cagacgacaa	ctcggttggt	cctggtcatt	gagtagctca	acggcgggga	cctgatgttc	1020
	cacatgcaga	ggcagaggaa	gctccctgag	gagcacgcca	ggttctacgc	ggccgagatc	1080
	tgcatcgccc	tcaacttctc	gcacgagagg	gggatcatct	acagggacct	gaagctggac	1140
	aacgtcctcc	tggatgcgga	cgggcacatc	aagctcacag	actacggcat	gtgcaaggaa	1200
55	ggcctggggc	ctggtgacac	aacgagcact	ttctgcggaa	ccccgaatta	catcgcccc	1260
	gaaatcctgc	ggggagagga	gtacgggttc	agcgtggact	ggtgggcgct	gggagtcctc	1320
	atgttttgaga	tgatggccgg	gcgctccccc	ttcgacatca	tcaccgacaa	cccgagcatg	1380
	aacacagagg	actacctttt	ccaagtgatc	ctggagaagc	ccatccggat	cccccggttc	1440
	ctgtccgtca	aagcctccca	tgttttaaaa	ggatttttaa	ataaggacct	caaagagagg	1500
60	ctcggctgcc	ggccacagac	tggattttct	gacatcaagt	cccacgcgtt	cttccgcagc	1560
	atagactggg	acttgctgga	gaagaagcag	gcgctccctc	cattccagcc	acagatcaca	1620
	gacgactacg	gtctggacaa	ctttgacaca	cagttcacca	gcgagcccg	gcagctgacc	1680

ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740
atcaaccccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga 1779

5 <210> 121
<211> 576
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> VEGF
<310> NM003376

<400> 121
15 atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agcctttgct tgctgctcta cctccaccat 60
gccaaagtggc cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120
gtgaagttca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctggtggac 180
atcttcacagg agtaccctga tgagatcgag tacatcttca agccatcctg tgtgcccctg 240
atgcgatgcg ggggctgctg caatgacgag ggcctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300
20 aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360
agcttcctac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420
aatccctgtg ggccttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480
tgtaaattgtt cctgcaaaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540
25 gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cgggtga 576

<210> 122
<211> 624
<212> DNA
30 <213> Homo sapiens

<300>
<302> VEGF B
<310> NM003377

35 <400> 122
atgagccctc tgctccgcgc cctgctgctc gccgcactcc tgcagctggc ccccgcccag 60
gcccctgtct cccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtgggtgc atggatagat 120
gtgtatactc gcgctacctg ccagccccgg gaggtgggtg tgcccttgac tgtggagctc 180
40 atgggacaccg tggccaaaca gctgggtgcc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtgggtggc 240
tgctgccctg acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccaagt ccgatgcag 300
atcctcatga tccggtacct gagcagtcag ctgggggaga tgtccctgga agaacacagc 360
cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgcctgtg agccagacag ggctgccact 420
ccccaccacc gtccccagcc ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cggagcacc 480
45 tccccagctg acatcaccca tcccactcca gccccagcc cctctgcccc cgctgcacc 540
agcaccacca gcgccctgac ccccgacct gccgcgcgcg ctgccgacgc cgcagcttcc 600
tccgttgcca agggcggggc ttag 624

50 <210> 123
<211> 1260
<212> DNA
<213> Homo sapiens

55 <300>
<302> VEGF C
<310> NM005429

<400> 123
60 atgcaacttgc tgggcttctt ctctgtggcg tgttctctgc tcgccgctgc gctgctccc 60
ggctcctcgcg aggcgccccg cgccgcgcgc gccttcagag ccggactcga cctctcggac 120
gcggagcccc acgcgggcga ggccacggct tatgcaagca aagatctgga ggagcagtta 180

5 cggctctgtgt ccagtgtaga tgaactcatg actgtactct acccagaata ttggaaaatg 240
 tacaagtgtc agctaaggaa aggaggtctg caacataaca gagaacaggc caacctcaac 300
 tcaaggacag aagagactat aaaatttgct gcagcacatt ataatacaga gatcttgaaa 360
 agtattgata atgagtgagg aaagactcaa tgcattgccac gggaggtgtg tatagatgtg 420
 10 gggaaggagt ttggagtgcg gacaaacacc ttcttttaaac ctccatgtgt gtccgtctac 480
 agatgtgggg gttgctgcaa tagtgagggg ctgcagtgcg tgaacaccag cagcagctac 540
 ctgagcaaga cgttatttga aattacagtg cctctctctc aaggcccca accagtaaca 600
 atcagttttg ccaatcacac ttccctgccg tgcattgtct aactggatgt ttacagacaa 660
 15 gttcattcca ttattagacg ttccctgccg gcaacactac cacagtgtca ggcagcgaac 720
 aagacctgcc ccaccaatta catgtggaat aatcacatct gcagatgcct ggctcaggaa 780
 gattttatgt ttccctcgga tgcaggagat gactcaacag atggattcca tgacatctgt 840
 ggaccaaaca aggagctgga tgaagagacc tgcagtgtg tctgcagagc ggggcttcgg 900
 cctgccagct gtggaccca caaagaacta gacagaaact catgccagtg tgtctgtaaa 960
 20 aacaaactct tccccagcca atgtggggcc aaccgagaat ttgatgaaa cacatgccag 1020
 15 tgtgtatgta aaagaacctg cccagaaaat caaccctaa atcctggaaa atgtgcctgt 1080
 gaatgtacag aaagtccaca gaaatgcttg ttaaaaggaa agaagttcca ccaccaaaca 1140
 tgcagctgtt acagacggcc atgtacgaac cgccagaagg cttgtgagcc aggattttca 1200
 tatagtgaag aagtgtgtcg ttgtgtccct tcatattgga aaagaccaca aatgagctaa 1260

20
 <210> 124
 <211> 1074
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

25
 <300>
 <302> VEGF D
 <310> AJ000185

30
 <400> 124
 atattcaaaa tgtacagaga gtgggtagtg gtgaatgttt tcatgatgtt gtacgtccag 60
 ctggtgcagg gctccagtaa tgaacatgga ccagtgaagc gatcatctca gtccacattg 120
 gaacgatctg aacagcagat cagggctgct tctagtttgg aggaactact tcgaattact 180
 35 cactctgagg actggaagct gtggagatgc aggttgaggc tcaaaagttt taccagtatg 240
 gactctcgct cagcatccca tcgggtccact aggtttgcgg caactttcta tgacattgaa 300
 acactaaaag ttatagatga agaattggcaa agaactcagt gcagccctag agaaacgtgc 360
 gtggaggtgg ccagtgcgct ggggaagagt accaacacat tcttcaagcc cccttgtgtg 420
 aacgtgttcc gatgtggtgg ctgttgcaat gaagagagcc ttatctgtat gaacaccagc 480
 40 acctcgtaca ttccaaaca gctctttgag atatcagtg ctttgacatc agtacctgaa 540
 ttagtgacct ttaaagttgc caatcataca gggttgaagt gcttgccaac agccccccgc 600
 catccatact caattatcag aagatccatc cagatccctg aagaagatcg ctgttcccat 660
 tccaagaaac tctgtcctat tgacatgcta tgggatagca acaaagttaa atgtgttttg 720
 caggaggaaa atccacttgc tggaacagaa gaccactctc atctccagga accagctctc 780
 45 tgtggggcac acatgatgtt tgacgaagat cgttgcgagt gtgtctgtaa aacaccatgt 840
 cccaaagatc taatccagca ccccaaaaac tgcagttgct ttgagtgcga agaaagtctg 900
 gagacctgct gccagaagca caagctatct caccagaca cctgcagctg tgaggacaga 960
 tgcccttttc ataccagacc atgtgcaagt ggcaaaacag catgtgcaaa gcattgccgc 1020
 tttccaaagg agaaaagggc tgcccagggg cccacagcc gaaagaatcc ttga 1074

50
 <210> 125
 <211> 1314
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

55
 <300>
 <302> E2F
 <310> M96577

60
 <400> 125
 atggccttgg ccggggcccc tgccggcgcc ccattgcgcg cggcgctgga ggccctgctc 60
 ggggcccggc cgctgcggct gctcgactcc tcgcagatcg tcatcatctc cgccgcgcag 120

5 gacgccagcg ccccgccggc tcccaccggc cccgcggcgc ccgcccggcg cccttgcgac 180
 cctgacctgc tgcctcttcgc cacaccgcag gcgccccggc ccacacccag tgcgccggcg 240
 cccgcgctcg gccgcccggc ggtgaagcgg aggttgacc tggaactga ccatcagtac 300
 ctggccgaga gcagtggggc agctcggggc agaggccgcc atccaggaaa aggtgtgaaa 360
 10 tccccggggg agaagtacg ctatgagacc tactgaatc tgaccaccaa gcgcttcctg 420
 gagctgctga gccactcggc tgacggtgtc gtcgacctga actgggctgc cgaggtgctg 480
 aaggtgcaga agcggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgagggcat ccagctcatt 540
 gccagaagt ccaagaacca catccagtgg ctgggcagcc acaccacagt gggcgctcggc 600
 15 ggacggcttg aggggttgac ccaggacctc cgacagctgc aggagagcga gcagcagctg 660
 gaccacctga tgaatatctg tactacgcag ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720
 cagcgcttg cctacgtgac gtgtcaggac ctctgtagca ttgcagaccc tgcagagcag 780
 atggttatgg tgatcaaagc ccctcctgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840
 aactttcaga tctcccttaa gagcaaacaa ggcccgatcg atgttttcc gtgccttgag 900
 gagaccgtag gtgggatcag ccctgggaag accccatccc aggaggtcac ttctgaggag 960
 20 gagaacaggg ccactgactc tgccaccata gtgtcaccac caccatcatc tccccctca 1020
 tccctcacca cagatcccag ccagtctcta ctacgcctgg agcaagaacc gctgttgtcc 1080
 cggatgggca gcctgcgggc tcccgctggac gaggaccgcc tgtccccgct ggtggcggcc 1140
 gactcgctcc tggagcatgt gcgggaggac ttctccggcc tctccctga ggagttcatc 1200
 agcctttccc caccaccaga ggccctcgac taccacttcg gcctcgagga gggcgagggc 1260
 25 atcagagacc tcttcgactg tgactttggg gacctcacc ccttggattt ctga 1314

<210> 126
 <211> 166
 25 <212> DNA
 <213> Human papillomavirus

<300>
 <302> EBER-1
 30 <310> Jo2078

<400> 126
 ggacctacgc tgccctagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccaccgc 60
 tcccgggtac aagtcccggg tgggtaggac ggtgtctgtg gttgtcttcc cagactctgc 120
 35 tttctgcccgt cttcgggtcaa gtaccagctg gtgggtccgca tgtttt 166

<210> 127
 <211> 172
 40 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> EBER-2
 45 <310> J02078

<400> 127
 ggacagccgt tgccctagtg gtttcggaca caccgccaac gctcagtgcg gtgctaccga 60
 cccgaggtca agtcccgggg gaggagaaga gaggcttccc gcctagagca tttgcaagtc 120
 50 aggattctct aatccctctg ggagaagggg attcggcttg tccgctattt tt 172

<210> 128
 <211> 651
 55 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS2
 60 <310> AJ238799

<400> 128

```

    atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcggttt tcgtaggtct gataactcttg 60
    accttgtcac cgcactataa gctgttcctc gctaggctca tatggtgggtt acaatatattt 120
    atcaccaggg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccc ccctcaacgt tcggggggggc 180
    cgcgatgccg tcatcctcct cacgtgcgcg atccacccag agctaattctt taccatcacc 240
5   aaaatcttgc tcgccatact cgggtccactc atggtgctcc aggctgggtat aaccaaagtg 300
    ccgtacttgc tgcgcgcaca cgggctcatt cgtgcattgca tgctgggtgcg gaaggttgct 360
    ggggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagttggccg cactgacagg tacgtacgtt 420
    tatgaccatc tcaccccact gcgggactgg gccacgcgg gcctacgaga ccttgcgggtg 480
    gcagttgagc ccgtcgtctt ctctgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540
10  accgcggcgt gtggggacat catcttgggc ctgcccgtct ccgcccgcag ggggaggag 600
    atacatctgg gaccggcaga cagccttgaa gggcaggggt ggcgactcct c 651

    <210> 129
15  <211> 161
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
20  <302> NS4A
    <310> AJ238799

    <400> 129
25  gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacag 60
    gcagcgtggg cattgtgggc aggatcatct tgtccggaaa gccggccatc attcccgaca 120
    ggggaagtcct ttaccgggag ttcgatgaga tggaagagtg c 161

    <210> 130
30  <211> 783
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
35  <302> NS4B
    <310> AJ238799

    <400> 130
40  gcctcacacc tcccttacat cgaacagggg atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
    gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtggtgga 120
    tccaagtggc ggaccctcga agccttcttg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180
    atacaatatt tagcaggctt gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactgatg 240
    gcattcacag cctctatcac cagcccgtc accacccaac ataccctcct gtttaacatc 300
    ctggggggat ggggtggcgc ccaacttgct cctcccagcg ctgcttctgc tttcgtaggc 360
45  gccggcatcg ctggagcggc tgttggcagc ataggccttg ggaagggtgct tgtggatatt 420
    ttggcagggt atggagcagg ggtggcaggc gcgctcgttg cctttaaggc catgagcggc 480
    gagatgccct ccaccgagga cctggttaac ctactccctg ctatcctctc ccctggcgcc 540
    ctagtctgtc gggctcgtgtg cgcagcgata ctgcgtcggc acgtgggccc aggggagggg 600
    gctgtgcagt ggatgaaccg gctgatagcg ttcgcttcgc ggggtaacca cgtctcccc 660
50  acgcactatg tgccctgagag cgacgctgca gcacgtgtca ctcagatcct ctctagtctt 720
    accatcactc agctgctgaa gaggcttcac cagtggatca acgaggactg ctccacgcca 780
    tgc 783

    <210> 131
55  <211> 1341
    <212> DNA
    <213> Hepatitis C virus

    <300>
60  <302> NS5A
    <310> AJ238799

```

<400> 131
 tccggctcgt ggctaagaga tgtttgggat tggatatgca cgggtgttgac tgattttcaag 60
 acctggctcc agtccaagct cctgcccgcga ttgcccgggag tcccccttctt ctcatgtcaa 120
 5 cgtgggtaca agggagtctg gcggggcgac ggcacatgac aaaccacctg cccatgtgga 180
 gcacagatca cccgacatgt gaaaaacggt tccatgagga tcgtggggcc taggacctgt 240
 agtaacacgt ggcattggaac attccccatt aacgcgtaca ccacgggccc ctgcacgccc 300
 tccccggcgc caaattatct tagggcgctg tggcgggttg ctgctgagga gtacgtggag 360
 gttacgcggg tgggggattt ccactacgtg acgggcatga ccactgacaa cgtaaagtgc 420
 10 ccgtgtcagg ttccggcccc cgaattcttc acagaagtgg atgggggtgcg gttgcacagg 480
 tacgctccag cgtgcaaacc cctcctacgg gaggaggtca cattcctggt cgggctcaat 540
 caatacctgg ttgggtcaca gctcccatgc gagcccgaac cggacgtagc agtgctcact 600
 tocatgctca ccgacccctc ccacattacg gcggagacgg ctaagcgtag gctggccagg 660
 ggatctcccc cctccttggc cagctcatca gctagccagc tgtctgcgcc ttccttgaag 720
 15 gcaacatgca ctaccgtca tgactcccc gagcgtgacc tcactgaggg caacctcctg 780
 tggcggcagg agatggggcg gaacatcacc cgcgtggagt cagaaaataa ggtagtaatt 840
 ttggactctt tcgagccgct ccaagcggag gaggatgaga ggggaagtatc cgttcggcg 900
 gagatcctgc ggaggtccag gaaattccct cgagcgatgc ccatatgggc acgcccggat 960
 tacaaccctc cactgttaga gtccctggaag gacccggact acgtccctcc agtggtagac 1020
 20 ggggtgtccat tgccgcctgc caaggccctc ccgataccac ctccacggag gaagaggacg 1080
 gttgtcctgt cagaatctac cgtgtctctt gccttggcgg agctcgccac aaagaccttc 1140
 ggcagctccg aatcgtcggc cgtcgacagc ggcacggcaa cggcctctcc tgaccagccc 1200
 tccgacgacg gcgacgcggg atccgacgtt gagtcgtact cctccatgcc ccccttgag 1260
 ggggagccgg gggatcccga tctcagcgac ggggtcttgg ctaccgtaag cgaggaggct 1320
 25 agtgaggacg tcgtctgctg c 1341

<210> 132
 <211> 1772
 30 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS5B
 35 <310> AJ238799

<400> 132
 tcgatgtcct acacatggac aggcgcctctg atcacgccat gcgctgcgga ggaaaccaag 60
 ctgcccatac atgcactgag caactctttg ctccgtcacc acaacttggg ctatgctaca 120
 40 acatctcgca gcgcaagcct gcggcagaag aaggtcacct ttgacagact gcaggctctg 180
 gacgaccact accgggacgt gctcaaggag atgaaggcga aggcgtccac agttaaggct 240
 aaacttctat ccgtggagga agcctgtaag ctgacgcccc cacattcggc cagatctaaa 300
 tttggctatg gggcaaagga cgtccggaac ctatccagca aggcctgtaa ccacatccgc 360
 45 tccgtgtgga aggacttgct ggaagacact gagacacca ttgacaccac catcatggca 420
 aaaaatgagg ttttctcgct ccaaccagag aagggggggc gcaagccagc tcgccttatc 480
 gtattcccag atttgggggt tcgtgtgtgc gagaaaatgg ccctttacga tgtggtctcc 540
 accctccctc aggcctgat gggctcttca tacggattcc aatactctcc tggacagcgg 600
 gtcgagttcc tggatgaatgc ctggaaagcg aagaaatgcc ctatgggctt cgcatatgac 660
 acccgctggt ttgactcaac ggtcactgag aatgacatcc gtgttgagga gtcaatctac 720
 50 caatgtttgt acttggcccc cgaagccaga caggccataa ggtcgctcac agagcggctt 780
 tacatcgggg gccccctgac taattctaaa cgggcagaact cgggctatcg ccggtgccgc 840
 gcgagcgggt tactgacgac cagctgcggg aataccctca catgttactt gaaggccgct 900
 gcggcctgtc gagctgcgaa gctccaggac tgcacgatgc tcgtatgcgg agacgacctt 960
 gtcgttatct gtgaaagcgc ggggacccaa gaggacgagg cgagcctacg ggccttcacg 1020
 55 gaggctatga ctagatactc tgccccccct tgggacccgc ccaaaccaga atacgacttg 1080
 gaggtagataa catcatgctc ctccaatgtg tcagtcgcgc acgatgcatc tggcaaaagg 1140
 gtgtactatc tcaccctgta ccccaccacc ccccttgccg gggctgcgtg ggagacagct 1200
 agacacactc cagtcaattc ctggctaggc aacatcatca tgtatgcgcc caccttgtgg 1260
 gcaaggatga tcctgatgac tcatttcttc tccatccttc tagctcagga acaacttgaa 1320
 60 aaagccctag attgtcagat ctacggggcc tggtactcca ttgagccact tgacctacct 1380
 cagatcattc aacgactcca tggccttagc gcattttcac tccatagtta ctctccagg 1440
 gagatcaata ggggtggcttc atgcctcagg aaacttgggg taccgccctt gcgagctctg 1500

agacatcggg ccagaagtgt ccgcgctagg ctactgtccc aggggggggag ggctgccact 1560
 tgtggcaagt acctcttcaa ctgggcagta aggaccaagc tcaaactcac tccaatcccc 1620
 gctgcgtccc agttggattt atccagctgg ttctgttctg gttacagcgg gggagacata 1680
 tatcacagcc tgtctcgtgc ccgaccccg cgggttcatt ggtgcctact cctactttct 1740
 5 gtaggggtag gcatctatct actccccaac cg 1772

<210> 133
 <211> 1892
 10 <212> DNA
 <213> Hepatitis C virus

<300>
 <302> NS3
 15 <310> AJ238799

<400> 133
 cgcctattac ggcctactcc caacagacgc gaggcctact tggctgcac atcactagcc 60
 tcacaggccg ggacaggaac caggctcgagg gggagggtcca agtgggtctc accgcaacac 120
 20 aatcttttctt ggcgacctgc gtcaatggcg tgtgttgagc tgtctatcat ggtgccggct 180
 caaagaccct tgcgggcccc aagggcccaa tcacccaaat gtacaccaat gtggaccagg 240
 acctcgtcgg ctggcaagcg cccccgggg cgcgttcctt gacaccatgc acctgcggca 300
 gctcggacct ttacttggtc acgaggcatg ccgatgtcat tccggtgcgc cggcggggcg 360
 acagcagggg gagcctactc tccccaggc ccgtctccta cttgaagggc tcttcggggc 420
 25 gtccactgct ctgcccctcg gggcacgctg tgggcatctt tccgggtgcc gtgtgcaccc 480
 gagggggttg gaaggcgggt gactttgtac ccgtcgagtc tatggaaacc actatgcggt 540
 ccccggtctt cacggacaac tcgtcccctc cgcccgtagc gcagacattc cagggtggccc 600
 atctacacgc cctactgggt agcggcaaga gcactaagg gtcgggtgcg tatgcagccc 660
 aagggtataa ggtgcttgtc ctgaaccctg ccgtcgccgc caccctaggt ttcggggcgt 720
 30 atatgtctaa ggcacatggt atcgacccta acatcagaac cggggtaagg accatcacca 780
 cgggtgcccc catcacgtac tccacctatg gcaagtttct tgcggacggt ggttgcctctg 840
 ggggcgccta tgacatcata atatgtgatg agtgccactc aactgactcg accactatcc 900
 tgggcactcg cacagtcctg gaccaagcgg agcggctgg agcgcgactc gtcgtgctcg 960
 ccaccgctac gcctccggga tcgggtcacc tgccacatcc aaacatcgag gaggtggctc 1020
 35 tgtccagcac tggagaaatc cctttttatg gcaaagccat ccccatcgag accatcaagg 1080
 gggggaggca cctcattttc tgccattcca agaagaaatg tgatgagctc gccgcgaagc 1140
 tgtccggcct cggactcaat gctgtagcat attaccgggg ccttgatgta tccgtcatac 1200
 caactagcgg agacgtcatt gtcgtagcaa cggacgctct aatgacgggc tttaccggcg 1260
 atttcgactc agtgatcgac tgcaatacat gtgtcaccga gacagtcgac ttcagcctgg 1320
 40 acccgacctt caccattgag acgacgaccg tgccacaaga cgcggtgtca cgctcgcagc 1380
 ggcgaggcag gactggttag ggcaggatgg gcatttacag gtttgtgact ccaggagaac 1440
 ggccctcggg catgttcgat tcctcgggtc tgtgcgagtg ctatgacgcg ggctgtgctt 1500
 ggtacgagct cagccccgc gagacctcag ttaggtttcg ggcttaccta aacacaccag 1560
 gggtgcccgt ctgccaggac catctggagt tctgggagag cgtctttaca ggccctcacc 1620
 45 acatagacgc ccatttcttg tcccagacta agcaggcagg agacaacttc cctacctgg 1680
 tagcatacca ggctacggtg tgcgccagg ctcaggctcc acctccatcg tgggacaaaa 1740
 tgtggaagt tctcatacgg cttaaagccta cgctgcacgg gccaacgccc ctgctgtata 1800
 ggctgggagc cgttcaaac gaggttacta ccacacaccc cataacaaa tacatcatgg 1860
 50 catgcatgct ggctgacctg gaggtcgtca cg 1892

<210> 134
 <211> 822
 <212> DNA
 55 <213> Homo sapiens

<300>
 <302> stmn cell factor
 <310> M59964

60 <400> 134
 atgaagaaga cacaaacttg gattctcact tgcatttatc ttcagctgct cctatttaaat 60

5 cctctcgtca aaactgaagg gatctgcagg aatcgtgtga ctaataatgt aaaagacgtc 120
 actaaattgg tggcaaattct tccaaaagac tacatgataa ccctcaaata tgtccccggg 180
 atggatgttt tgccaagtca ttgttggata agcgagatgg tagtacaatt gtcagacagc 240
 ttgactgata ttctggacaa gttttcfaat atttctgaag gcttgagtaa ttattccatc 300
 atagacaaac ttgtgaatat agtcgatgac cttgtggagt gcgtcaaaga aaactcatct 360
 aaggatctaa aaaaatcatt caagagccca gaacccaggc tctttactcc tgaagaattc 420
 tttagaattt ttaatagatc cattgatgcc ttcaaggact ttgtagtggc atctgaaact 480
 agtgattgtg tggtttcttc aacattaagt cctgagaaag attccagagt cagtgtcaca 540
 aaaccattta tgttaccctc tgttgcagcc agctccctta ggaatgacag cagtagcagt 600
 10 aataggaagg ccaaaaatcc ccctggagac tccagcctac actgggcagc catggcattg 660
 ccagcattgt tttctcttat aattggcttt gcttttggag ccttatactg gaagaagaga 720
 cagccaagtc ttacaagggc agttgaaat atacaaatta atgaagagga taatgagata 780
 agtatgttgc aagagaaaga gagagagttt caagaagtgt aa 822

15 <210> 135
 <211> 483
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

20 <300>
 <302> TGFalpha
 <310> AF123238

25 <400> 135
 atgggtccct cggctggaca gctcgccctg ttcgctctgg gtattgtgtt ggctgcgtgc 60
 caggccttgg agaacagcac gtccccgctg agtgcagacc cgcccgctggc tgcagcagtg 120
 gtgtcccatt ttaatgactg cccagattcc cacactcagt tctgcttcca tggaaacctgc 180
 aggttttttg tgcaggagga caagccagca tgtgtctgcc attctgggta cgttggtgca 240
 30 cgctgtgagc atgcccagct cctggccctg gtggctgcca gccagaagaa gcaggccatc 300
 accgccttgg tgggtggtct catcgtggcc ctggctgtcc ttatcatcac atgtgtgctg 360
 atacactgct gccaggtccg aaaacactgt gagtgtgccc gggccctcat ctgccggcac 420
 gagaagccca gcgcctcct gaagggaaga accgcttgct gccactcaga aacagtggtc 480
 tga 483

35 <210> 136
 <211> 1071
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

40 <300>
 <302> GD3 synthase
 <310> NM003034

45 <400> 136
 atgagcccct gcgggcgggc ccggcgacaa acgtccagag gggccatggc tgtactggcg 60
 tggaagtctc cgcgaccgc gctgcccctg ggagccagt ccctctgtgt cgtggctcctc 120
 50 tgttggtctc acatcttccc cgtctaccgg ctgcccacg agaaagagat cgtgcagggg 180
 gtgctgcaac agggcacggc gtggaggagg aaccagaccg cgccagagc gttcaggaaa 240
 caaatggaag actgctgcca ccctgcccct ctctttgcta tgactaaaat gaattccctc 300
 atggggaaga gcatgtggtg tgacggggag tttttatact cattcaccat tgacaattca 360
 acttactctc tcttcccaca ggcaacccca ttccagctgc cattgaagaa atgcgcgggtg 420
 gtgggaaatg gtgggattct gaagaagagt ggctgtggcc gtcaaataga tgaagcaaat 480
 55 tttgtcatgc gatgcaatct ccctccttgg tcaagtgaat acactaagga tgttggatcc 540
 aaaagtccag tagtgacagc taatcccagc ataattcggc aaaggtttca gaaccttctg 600
 tgggtccagaa agacatttgt ggacaacatg aaaatctata accacagtta catctacatg 660
 cctgcctttt ctatgaagac aggaacagag ccatctttga gggtttatta tacactgtca 720
 gatgttgggt ccaatcaaac agtgctgttt gccaacccca actttctgcg tagcattgga 780
 60 aagtctctgga aaagtagagg aatccatgcc aagcgctgt ccacaggact ttttctgggtg 840
 agcgagctc tgggtctctg tgaagagggt gccatctatg gcttctggcc cttctctgtg 900
 aatatgcatg agcagcccat cagccaccac tactatgaca acgtcttacc cttttctggc 960

ttccatgccca tgcccagagga atttctccaa ctctgggtatc ttcataaaat cgggtgcactg 1020
agaatgcagc tggacccatg tgaagatacc tcaactccagc ccacttccta g 1071

5 <210> 137
<211> 744
<212> DNA
<213> Homo sapiens

10 <300>
<302> FGF14
<310> NM004115

<400> 137
15 atggccgcgg ccategctag cggcttgatc cgcagagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
tgggaccggc cgtctgccag caggaggcgg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
aacggcaacc tgggtgatat cttctccaaa gtgcgcacatc tcggcctcaa gaagcgcagg 180
ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggg atagtgacca gggtatattg caggcaaggc 240
tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaggatga cagcactaat 300
20 tctacactct tcaacctcat accagtggga ctacgtgttg ttgccatcca gggagtgaag 360
acaggggtgt atatagccat gaatggagaa gggtacctct acccatcaga actttttacc 420
cctgaatgca agtttaaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tgggtttttg gattaaataa ggaagggcaa 540
gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
25 ttggaagtgt ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
cctggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
gtcaacaaga gtaagacaac atag 744

30 <210> 138
<211> 1503
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus

35 <300>
<302> gag (HIV)
<310> NC001802

<400> 138
40 atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag atcgatggga aaaaattcgg 60
ttaaggccag ggggaaagaa aaaatataaa ttaaaacata tagtatgggc aagcaggag 120
ctagaacgat tcgcagttaa tcctggcctg ttagaaacat cagaaggctg tagacaaata 180
ctgggacagc tacaaccatc ccttcagaca ggcacagaag aacttagatc attatataat 240
acagtaccaa ccctctattg tgtgcatcaa aggatagaga taaaagacac caaggaagct 300
45 ttagacaaga tagaggaaga gcaaaacaaa agtaagaaaa aagcacagca agcagcagct 360
gacacaggac acagcaatca ggtcagccaa aattacccta tagtgcagaa catccagggg 420
caaatggtac atcaggccat atcacctaga actttaaatg catgggtaaa agtagtagaa 480
gagaaggctt tcagcccaga agtgataccc atgttttcag cattatcaga aggagccacc 540
ccacaagatt taaacacatt gctaaacaca gtggggggac atcaagcagc catgcaaatg 600
50 ttaaaagaga ccatcaatga ggaagctgca gaatgggata gagtgcattc atgcatgca 660
gggcctattg caccaggcca gatgagagaa ccaaggggaa gtgacatagc aggaactact 720
agtacccttc aggaacaaat aggatggatg acaaataatc cacctatccc agtaggagaa 780
atttataaaa gatggataat cctgggatta aataaaatag taagaatgta tagccctacc 840
agcattctgg acataagaca aggaccaaag gaacccttta gagactatgt agaccggttc 900
55 tataaaactc taagagccga gcaagcttca caggaggtaa aaaattggat gacagaacac 960
ttgttggtcc aaaatgcgaa ccagattgtt aagactatct taaaagcatt gggaccagcg 1020
gctacactag aagaaatgat gacagcatgt caggggagtag gaggaccggg ccataaggca 1080
agagtgttgg ctgaagcaat gagccaagta acaaattcag ctaccataat gatgcagaga 1140
ggcaatttta ggaaccaaag aaagattggt aagtgtttca attgtggcaa agaagggcac 1200
60 acagccagaa attgcagggc ccctaggaaa aagggtctgt ggaaatgttg aaaggaagga 1260
caccaaatga aagattgtac tgagagacag gctaattttt tagggaagat ctggccttcc 1320
tacaagggaa ggccagggaa ttttcttcag agcagaccag agccaacaga cccaccagaa 1380

```

gagagcttca ggtctgggggt agagacaaca actccccctc agaagcagga gccgatagac 1440
aaggaactgt atcctttaac ttccctcagg tcactctttg gcaacgaccc ctcgtcacaa 1500
taa                                              1503

```

5

```

<210> 139
<211> 1101
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus

```

10

```

<300>
<302> TARBP2
<310> NM004178

```

15

```

<400> 139
atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacggggt gggggctgcc tagtatagag 60
caaatgctgg ccgccaaccc aggcaagacc ccgatcagcc ttctgcagga gtatgggacc 120
agaataggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180
aatttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctgggtcaggg ccccgcaag 240
aaggcagcca agcacaaggc agctgaggtg gccctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300
ctggagccgg ccctggagga cagcagttct tttctcccc tagactcttc actgcctgag 360
gacattccgg tttttactgc tgcagcagct gctaccccag ttccatctgt agtcctaacc 420
aggagcccc ccattggaact gcagccccct gtctccccctc agcagtctga gtgcaacccc 480
gttgggtgctc tgcaggagct ggtgggtgcag aaaggctggc ggttgccgga gtacacagtg 540
acccaggagt ctgggcccagc ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600
ttcattgaga ttgggagtggt cacttccaaa aaattggcaa agcgggaatgc ggcggccaaa 660
atgctgcttc gagtgcacac ggtgcctctg gatgcccggg atggcaatga ggtggagcct 720
gatgatgacc acttctccat tgggtgtgggc ttccgcctgg atggtcttcg aaaccggggc 780
ccaggttgca cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840
agttgctccc tgggctccct ggggtgccctg ggcctgcct gctgccgtgt ctcagttag 900
ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gagcctgagt 960
ggactctgcc agtgctggtt ggaactgtcc acccagccgg ccactgtgtg tcatggctct 1020
gcaaccacca gggaggcagc ccgtggtgag gctgcccggc gtgccctgca gtacctcaag 1080
atcatggcag gcagcaagtg a                                              1101

```

35

```

<210> 140
<211> 219
<212> DNA
<213> Human immunodeficiency virus

```

40

```

<300>
<302> TAT (HIV)
<310> U44023

```

45

```

<400> 140
atggagccag tagatcctag cctagagccc tggaagcatc caggaagtca gcctaagact 60
gcttgtagca cttgctattg taaagagtgt tgctttcatt gccaagtttg tttcataaca 120
aaaggcttag gcatctccta tggcaggaag aagcggagac agcgacgaag aactcctcaa 180
ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa                                              219

```

50

```

<210> 141
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

```

55

```

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang
        (R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
        ist

```

60

<400> 141
 ccaucucgaa aagaaguuaa ga 22

5 <210> 142
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

10 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

15 <400> 142
 ucuaacuuc uuucgagau ggggu 24

20 <210> 143
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

25 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz
 ist

30 <400> 143
 uauagguucc aggcugcug ua 22

35 <210> 144
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

40 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR
 1-Gens ist

45 <400> 144
 ccagagaagg ccgcaccugc au 22

50 <210> 145
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

55 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

60 <400> 145
 augcaggugc ggccuucucu ggcu 24

<210> 146
 <211> 21

<212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

5 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
 ist

10 <400> 146
 ccaucucgaa aagaaguuaa g 21

15 <210> 147
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

20 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die
 komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

25 <400> 147
 uaacuucuuu ucgagauggg u 21

30 <210> 148
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

35 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
 GFP-Sequenz ist

40 <400> 148
 ccacaugaag cagcacgacu uc 22

45 <210> 149
 <211> 22
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

50 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die
 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

55 <400> 149
 gaagucgugc ugcuucaugu gg 22

60 <210> 150
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz

60 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

<400> 150
ccacaugaag cagcagacu u 21

```
<210> 151
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
```

```
<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
        antisense-Strang (S7B) einer dsRNA, die
        komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist
```

<400> 151
gucgugcugc uucauguggu c 21

```
<210> 152
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
```

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (R2B) einer dsRNA, die
komplementär zur MDR-1-Sequenz ist

<400> 152
uacagcaagc cuggaaccua uagc 24

```
<210> 153
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
```

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(K1A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
Neomycin-Sequenz ist

<400> 153
acaggaugag gaucguuucg ca 22

```
<210> 154
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz
```

```
<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
        antisense-Strang (K1B) einer dsRNA, die
        komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist
```

<400> 154
 ugcgaaacga uccucauccu gu 22

5 <210> 155
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz
 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
 Neomycin-Sequenz ist
 10 <400> 155
 gaugaggauc guuucgcaug a 21
 15 <210> 156
 <211> 21
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz
 20 <220>
 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die
 komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist
 25 <400> 156
 augcgaaacg uuccucaucc u 21
 30 <210> 157
 <211> 24
 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz
 <220>
 35 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
 (K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der
 Neomycin-Sequenz ist
 <400> 157
 40 acaggaugag gaucguuucg caug 24
 <210> 158
 <211> 24
 45 <212> RNA
 <213> Künstliche Sequenz
 <220>
 50 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
 antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die
 komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist
 <400> 158
 55 ugcgaaacga uccucauccu gucu 24
 <210> 159
 <211> 24
 <212> RNA
 60 <213> Künstliche Sequenz
 <220>

<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die
komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist

5	<400> 159 gaagucgugc ugcuucaugu gguc	24
10	<210> 160 <211> 24 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz	
15	<220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur Proteinkinase C-Sequenz ist	
20	<400> 160 cuucuccgcc ucacaccgcu gcaa	24
25	<210> 161 <211> 22 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz	
30	<220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die komplementär zur Proteinkinase C-Sequenz ist	
35	<400> 161 gcagcggugu gaggcggaga ag	22
40	<210> 162 <211> 21 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz	
45	<220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
50	<400> 162 aagucgugcu gcuucaugug g	21
55	<210> 163 <211> 23 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz	
60	<220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist	
	<400> 163 aagucgugcu gcuucaugug guc	23

```

5      <210> 164
      <211> 20
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
10      (S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
      GFP-Sequenz ist

      <400> 164
15      ccacaugaag cagcacgacu                                     20

      <210> 165
      <211> 22
      <212> RNA
20      <213> Künstliche Sequenz

      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
25      antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die
      komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

      <400> 165
      agucgugcug cuucaugugg uc                                     22

30      <210> 166
      <211> 20
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

35      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
      antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die
40      komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist

      <400> 166
      agucgugcug cuucaugugg                                     20

      ,

45      <210> 167
      <211> 24
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

50      <220>
      <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
      (S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
      GFP-Sequenz ist

55      <400> 167
      ccacaugaag cagcacgacu ucuu                                     24

      <210> 168
60      <211> 21
      <212> RNA
      <213> Künstliche Sequenz

```

<220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
5 EGFR-Sequenz ist

<400> 168
aacaccgcag caugucaaga u 21

10 <210> 169
<211> 21
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

15 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

20 <400> 169
cuugacaugc ugcgguguuu u 21

25 <210> 170
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

30 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

35 <400> 170
aaguuaaaaau ucccgucgcu au 22

40 <210> 171
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

45 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-8B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

50 <400> 171
ugauagcgac gggaaauuuua ac 22

55 <210> 172
<211> 22
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

60 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
(ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen
EGFR-Sequenz ist

<400> 172
agugugaucc aagcuguccc aa

22

5 <210> 173
<211> 24
<212> RNA
<213> Künstliche Sequenz

10 <220>
<223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
antisense-Strang (ES-5B) einer dsRNA, die
komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist

15 <400> 173
uugggacagc uuggaucaca cuuu

24